

<sup>19</sup> THE PATENT OFFICE OF JAPAN (JP)

<sup>12</sup> OFFICIAL GAZETTE FOR UNEXAMINED PATENTS (A)

<sup>11</sup> Disclosure Number 9-169729

<sup>43</sup> Date of Disclosure June 30, 1997

<sup>51</sup> Int. Cl <sup>6</sup>	Identification Symbols	Intra-Agency Agency File Nos.	FI	Technical Designation Here
C 07 D	209/08		C 07 D	209/08
A 61 K	31/40	ABN	A 61 K	31/40
		ACD		
		ACV		
		AED		
A 61 K	31/415	ABE	A 61 K	31/415
	31/47	ABG		31/47
C 07 D	209/10		C 07 D	209/10
	209/12			209/12
	209/14			209/14
	235/18			235/18
	401/12	209		401/12
	235			209
				235

Request for Examination Not requested Number of Claims 3 FD  
(total 26 pages)

<sup>21</sup> Application Number  
7-349371

<sup>22</sup> Filing Date  
December 19, 1995

<sup>71</sup> Applicant 000137764  
Green Cross Corporation  
3-3 1-chome, Imabashi, Chuo-ku,  
Osaka-shi, Osaka-fu

<sup>72</sup> Inventors TAKEMOTO Tadahiro  
SAKASHITA Hiroshi  
TAKEDA Shinji  
TAKEUCHI Masahiro  
GOTO Tomokazu  
MURAKAMI Kazuki  
UENO Akiyoshi  
KONDO Takao  
25-1 2-chome, Shodaiotani,  
Hirakata-shi, Osaka-fu  
Green Cross Corporation, Central  
Laboratory

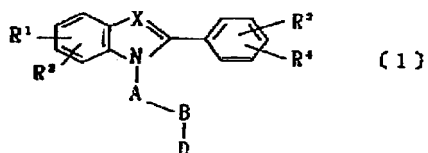
<sup>74</sup> Agent Attorney TAKAJIMA Hajime

<sup>54</sup> [Title of Invention]

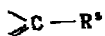
Nonpeptidic type interleukin 8 antagonist

<sup>57</sup> [Abstract] (with revisions)

[Means of Resolution] A nonpeptidic type interleukin 8 antagonist containing compounds represented by general formula [1]



[In the formula, A represents an alkylene or C=O, B represents an alkylene, O, or a direct bond, D represents an optionally-substituted branched-chain alkyl, X represents

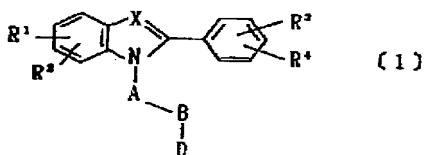


(In the formula, R<sup>5</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, etc.) or N, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which may be identical or different, represent H, halogens, optionally-substituted alkyls, optionally-substituted aryls, R<sup>3</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, alkoxy, etc., R<sup>4</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls or alkoxy] as the active ingredient.

**[Scope of Patent Claim]**

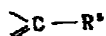
[Claim 1] A nonpeptidic type interleukin 8 antagonist containing the compound represented by general formula [1] or pharmacologically permissible salts thereof as the active ingredient

[First chemical formula]



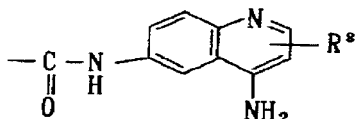
[In the formula, A represents an alkylene or C=O, B represents an alkylene, O, or a direct bond, D represents an optionally-substituted branched-chain alkyl, X represents

[Second chemical formula]



(In the formula, R<sup>5</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, formyls or acyls) or N, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which may be identical or different, represent H, halogens, optionally-substituted alkyls, optionally-substituted aryls, optionally-substituted aralkyls, alkoxy or CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, alkoxy, nitro, carboxyl, cyano, alkoxy carbonyls, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [In the formula, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, which may be identical or different, represent H, optionally-substituted alkyls, or

[Third chemical formula]



(In the formula, R<sup>8</sup> represents an optionally-substituted alkyl or optionally-substituted aryl)] or guanidyls, R<sup>4</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls or alkoxy].

[Claim 2] A compound selected from the group comprising 1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 3-bromo-1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole, 1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole, 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole and 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole or pharmacologically permissible salts thereof.

[Claim 3] A nonpeptidic type interleukin 8 antagonist containing the compounds cited in Claim 2 or pharmacologically permissible salts thereof as the active ingredient.

**[Detailed Description of the Invention]**

[0001]

**[Field of Industrial Utilization]** The present invention concerns a nonpeptidic type interleukin 8 antagonist.

[0002]

**[Related Art]** Inflammation is induced as an organic reaction accompanying tissue damage in trauma and infection, post-ischemic irrigation, allergy and autoimmune disorders, but various inflammation factors are created at an inflammation site, vascular permeability is accelerated with vasodilatation, and invasion by peripheral leukocytes is observed. Invasion by peripheral leukocytes of inflammation sites follows the course of 1) adhesion of leukocytes to vascular endothelium, 2) passage through gaps of vascular endothelium, 3) breakdown of basilar membrane, 4) extravasation, 5) migration through tissue. Leukocyte chemotactic factors (LCF) including leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) produced from inflammation sites, complementary constituent C5a, platelet activating factor (PAF), and formyl peptides (FMLP), which are bacterial derived substances, are believed to play the central role as factors that induce such leukocyte movement. Various approaches have been taken to treat inflammation disorders through control of these LCFs. In recent years, interleukin 8 (hereinafter abbreviated IL-8) has been isolated and refined from the incubation supernatant of monocytes stimulated by endotoxins (LPS) as a new leukocyte chemotactic factor, and cloning of its cDNA has been carried out (Matsujima et al., Medical Immunology, 18, 9-16, 1989). IL-8 is produced by excising the N terminal portion containing signal peptides from amino acid 99, followed by production of mature IL-8 from amino acid 72 (Matsujima et al., J. Exp. Med., 167, 1883-1893, 1988). The effects of IL-8 on neutrocytes in vitro include chemotactic effects as well as release of lysosome enzymes (Schroeder et al., J. Immuno., 139, 3474, 1987) and induction of LTB<sub>4</sub> production (Schroeder et al., J. Exp. Med., 170, 847, 1989), while in vivo effects include neutrocyte invasion upon localized administration (Larsen et al., Science, 243, 1464, 1989) and neutrophilia upon intraperitoneal or intravenous administration (Van Damme et al., J. Exp. Med., 167, 1364, 1988). Elevations of the IL-8 concentration in blood have been reported in cases of rheumatoid arthritis, ischemic irrigation trauma, ARDS (adult respiratory distress syndrome), and inflammation disorders such as nephritis (Matsujima et al., Medical Immunology, 22, 699-708, 1991). In light of such facts, the prevention of tissue damage caused by neutrocytes has been attempted by inhibiting neutrocyte invasion through controlling IL-8, and in one such attempt, an IL-8 antagonist that inhibits binding of IL-8 to receptors in the presence of neutrocytes has been reported (Hayashi et al., J. Immunol., 154, p. 814-824, 1995). However, the IL-8 antagonist in this report is a peptide that is restricted in terms of the

administration route. On the other hand, part of the compound represented by general formula [1] in the present invention has been stated in the gazette of Japanese Kokai Publication Hei-3-44370 and the gazette of Japanese Kokai Publication Hei-3-271288.

However, the gazette of Japanese Kokai Publication Hei-3-44370 merely discloses the compound as a local agent for treating dermal disorders while the gazette of the Japanese Kokai Publication Hei-3-271288 discloses an intermediate for synthesizing compounds that are useful in the treatment of circulatory-system disorders.

**[0003]**

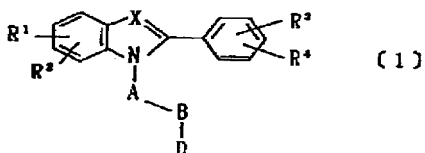
**[Problems Solved by the Invention]** The objective of the present invention is to develop an orally administered nonpeptidic type interleukin 8 antagonist.

**[0004]**

**[Means of Solving the Problems]** The nonpeptidic type interleukin 8 antagonist pursuant to the present invention is characterized by inclusion of the compound represented by general formula [1] or pharmacologically permissible salts thereof as the active ingredient

**[0005]**

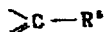
[Fourth chemical formula]



[In the formula, A represents an alkylene or C=O, B represents an alkylene, O, or a direct bond, D represents an optionally-substituted branched-chain alkyl, X represents

**[0006]**

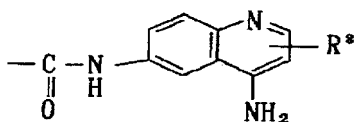
[Fifth chemical formula]



(In the formula, R<sup>5</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, formyls or acyls) or N, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which may be identical or different, represent H, halogens, optionally-substituted alkyls, optionally-substituted aryls, optionally-substituted aralkyls, alkoxylys or CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls, alkoxylys, nitros, carboxyls, cyanos, alkoxy carbonyls, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [In the formula, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, which may be identical or different, represent H, optionally-substituted alkyls, or

**[0007]**

[Sixth chemical formula]



(In the formula, R\* represents an optionally-substituted alkyl or optionally-substituted aryl)] or guanidyls, R<sup>4</sup> represents H, halogens, optionally-substituted alkyls or alkoxy].

**[0008]** Novel compounds that are used as IL-8 antagonists in the present invention also include 1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 3-bromo-1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 1-tert-butyloxycarbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole, 1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole, 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole and 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole or pharmacologically permissible salts thereof.

**[0009]**

**[Mode of Implementing the Invention]** Notations used in the specification of the present invention are explained below. Alkylenes connotes straight-chain or branched-chain groups having 1 to 4 carbon atoms typified by methylene, ethylene, propylene, 2-methylpropylene, etc.

**[0010]** Branched-chain alkyls connotes branched-chain alkyls having 3 to 6 carbon atoms typified by isopropyl, isobutyl, t-butyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, etc. The branched-chain alkyls in question may be displaced by hydroxyls, aminos, halogens, etc.

**[0011]** Alkyls include straight-chain or branched-chain groups having 1 to 6 carbon atoms typified by methyl, ethyl, butyl, isobutyl, t-butyl, n-hexyl, etc. The alkyls in question may be displaced by hydroxyls, aminos, halogens, etc.

**[0012]** Acyls include straight-chain or branched-chain groups having 2 to 6 carbon atoms typified by acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl, etc.

**[0013]** Aryls are bicyclic groups fused with phenyls, naphthyls, or orthos that have 8 to 10 cyclic atoms with at least one ring being an aromatic ring (for example, indenyl). The aryl in question may be displaced by hydroxyls, aminos, halogens, etc.

**[0014]** The aryl portion of aralkyls is similar to that mentioned above while the alkyl portion would be a straight-chain or branched-chain group having 1 to 3 carbon atoms, typified by benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, 1-naphthylmethyl, 3-(2-naphthyl) propyl. The aralkyl in question may be displaced by hydroxyls, aminos, halogens, etc.

**[0015]** Alkoxy connotes straight-chain or branched-chain groups having 1 to 4 carbon atoms typified by methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy, t-butoxy, etc.

[0016] Alkoxy carbonyl connotes straight-chain or branched-chain groups in which the alkoxy portion has 1 to 4 carbon atoms typified by methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, etc.

[0017] Halogen connotes chlorine, bromine, fluorine, iodine, etc.

[0018] The compounds cited below or pharmacologically permissible salts thereof are especially desirable as the active ingredients of nonpeptidic type interleukin 8 antagonists pursuant to the present invention, and are novel compounds. The novel compounds in question are 1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 3-bromo-1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylindole, 1-tert-butyloxycarbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole, 1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole, 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole and 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole.

[0019] The present invention includes all optical isomers based on asymmetric carbons of the compound represented by general formula [1] (hereinafter abbreviated compound [1]). These can be individually isolated by known techniques.

[0020] Pharmacologically permissible salts thereof of compound [1] include alkali metal salts (for example, salts with lithium, sodium, potassium), alkaline earth metal salts (for example, salts with calcium, magnesium), aluminum salts, ammonium salts, salts with organic bases (for example, salts with triethyl amine, morpholin, piperidine, triethanol amine), inorganic acid addition salts (for example, salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid), organic acid addition salts (for example, salts with p-toluene sulfonic acid, methane sulfonic acid, benzene sulfonic acid, formic acid, acetic acid, trifluoro acetic acid, oxalic acid, citric acid, malonic acid, fumaric acid, glutaric acid, adipic acid, maleic acid, tartaric acid, succinic acid, mandelic acid, malic acid, etc.), and salts with amino acids (for example, glutamic acid, aspartic acid, etc.).

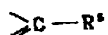
[0021] Compounds represented by general formula [1] that are contained in the nonpeptidic type interleukin 8 antagonist pursuant to the present invention can be produced by the method presented below.

Method 1. Synthesis of indole compounds

[Compound in which X in general formula [1] is

[0022]

[Seventh chemical formula]

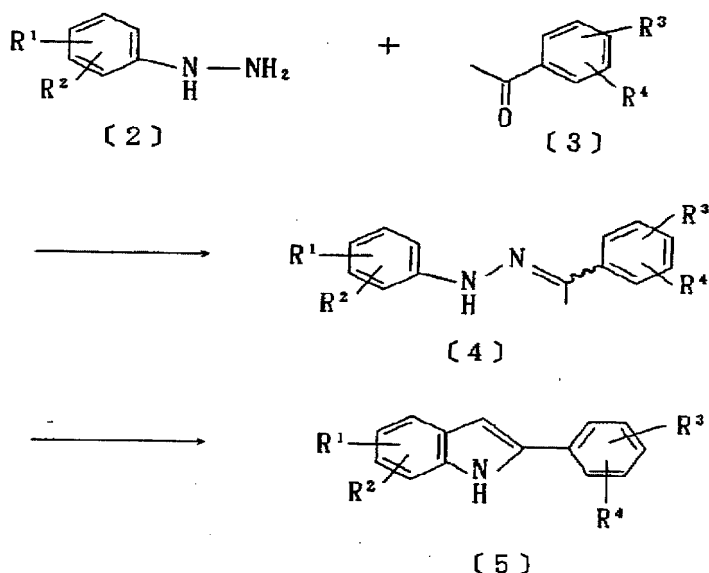


[0023] (In the formula,  $\text{R}^5$  is identical with the aforementioned)]

[0024] Step 1 Synthesis of 2-phenylindole framework

[0025]

[Eighth chemical formula]



**[0026]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0027]** The 2-phenylindole framework represented by formula [5] can be synthesized by the known Fisher indole synthesis method. Specifically, the phenylhydrazine derivatives represented by formula [2] (or salts thereof) are reacted with acetophenone derivatives represented by formula [3], and the resulting phenylhydrazone [4] is subjected to cyclization to complete the synthesis. Compounds in which R<sup>3</sup> represents guanidyls or -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> have the same significance as above) as stated below, are produced by first forming a 2-phenylindole framework [5] with R<sup>3</sup> capable of being displaced by the substituents in question (for example, nitros), followed preferably by displacement with the substituents in question. The reaction of phenylhydrazine derivative [2] (or salts thereof) with acetophenone derivative [3] can be carried out in a suitable solvent such as alcohols typified by methanol and ethanol, ethers typified by tetrahydrofuran (THF) and dioxane, or hydrocarbons typified by benzene and toluene.

**[0028]** The reaction temperature generally would range from room temperature to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C). The reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours. In addition, the reaction can be carried out in the presence of an acid catalyst



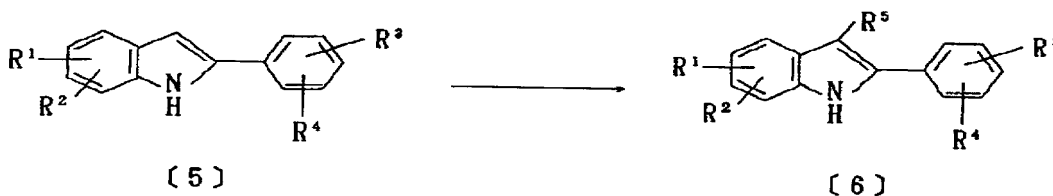
such as sulfuric acid. Aforementioned reaction may also be carried out while removing any water that was generated using a Dean-Stark apparatus as required.

**[0029]** The phenylhydrazone derivative [4] generated in aforementioned confirmation reaction may be used as is or separation from a reaction mixture in accordance with conventional techniques may be followed by a cyclization reaction to yield phenylindole derivative [5]. Cyclization of phenylhydrazone derivative [4] may be carried out without a solvent or in a suitable solvent such as a halogenated hydrocarbon typified by methylene chloride and chloroform, or acetic acid, etc., (the solvent used in a cyclization reaction would be suitably selected based on the type of acid catalyst used, and an anhydrous solvent preferably would be used). The phenylhydrazone derivative [4] would be treated with polyphosphoric acid, an organic ester, or a Lewis acid typified by tin tetrachloride and zinc chloride, or it may be treated with an acidic alcohol solvent. The reaction temperature in cyclization of phenylhydrazone derivative [4] would generally range from room temperature to the temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (200°C), and the reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours.

**[0030]** Step 2 Induction reaction of R<sup>5</sup> into 2-phenylindole framework

**[0031]**

[Ninth chemical formula]



**[0032]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0033]** Step 2-1 Method using organic metal compounds

(When R<sup>5</sup> is an optionally-substituted alkyl or acyl)  
The induction of R<sup>5</sup> into 2-phenylindole derivative [5] can be carried out utilizing the anions created by acting 2-phenylindole derivative [5] on a base. Organic metal compounds typified by alkyl lithiums such as butyl lithium and Grignard reagents typified by methyl magnesium bromide may be utilized as the base. Compound [6] (R<sup>5</sup> is an optionally-substituted alkyl or acyl) can be derived by reacting alkylation reagents or acylation reagents on anions created through these reagents.

**[0034]** Concretely, anions of 2-phenylindole derivative [5] can be created by treating 2-phenylindole derivative [5] with organic metal compounds typified by alkyl lithiums such as butyryl lithium or Grignard reagents typified by methyl magnesium bromide in ethers such as THF or in hydrocarbons such as benzene (anhydrous solvents would be used preferably). The reaction temperature generally would range from -78°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C). The reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours.

**[0035]** Anions of 2-phenylindole derivative [5] are created through aforementioned reaction and they are usually applied to a R<sup>5</sup> induction reaction without isolation first. Specifically, compound [6] is obtained by acting alkylation reagents typified by alkyl halides such as methyl iodide or ethyl iodide, sulfonic acid esters typified by methyl methanesulfonic acid, ethyl p-toluenesulfonic acid, or acylation reagents such as acyl halides typified by acetyl chloride and propionyl chloride on anionic solutions of 2-phenylindole derivative [5] created in a suitable solvent. The reaction temperature generally would range from -20°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C). The reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours.

**[0036]** Step 2-2 Method based on Vilsmeier reaction (When R<sup>5</sup> is a formyl or acyl)

The induction of R<sup>5</sup> into 2-phenylindole derivative [5] can be carried out by acting Vilsmeier reagents created by reaction of phosphorus compounds such as phosphorus oxychloride with tertiary amide compounds typified by N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylacetamide.

**[0037]** Concretely, a tertiary amide compound typified by N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylacetamide and phosphorus compounds typified by phosphorus oxychloride are reacted without solvent or in a suitable solvent such as halogenated hydrocarbon typified by methylene chloride and chloroform, ethers typified by ether and THF, or hydrocarbons typified by benzene and toluene (preferably an anhydrous solvent) at a reaction temperature ranging from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C) for a period ranging from several minutes to several hours. That would be followed by the addition of 2-phenylindole derivative [5] to the reaction mixture and further reaction for a period ranging from several minutes to several hours. After completion of the reaction, the reaction solution would be subjected to alkali treatment with sodium hydroxide solution, etc., to yield compound [6] (R<sup>5</sup> is a formyl or acyl).

**[0038]** Step 2-3 When R<sup>5</sup> is a halogen

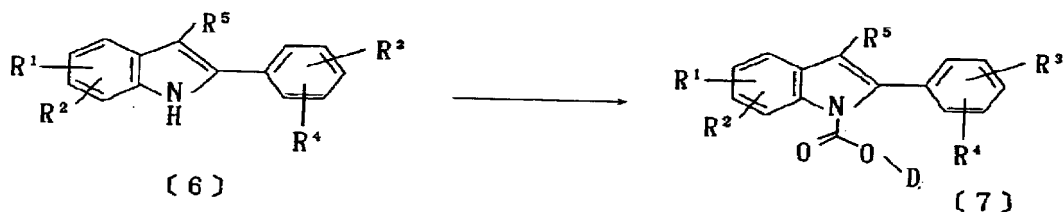
When R<sup>5</sup> is a halogen, compound [6] would be derived by acting a chlorination agent such as N-chlorosuccinimide, sulfuryl chloride, sodium hypochlorite, chlorine, or a bromination agent such as N-bromosuccinimide on 2-phenylindole derivative [5] in a suitable solvent such as carbon tetrachloride or methylene chloride. The reaction temperature generally would range from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C), and the reaction duration would range from several minutes to as much as 48 hours.

**[0039]** Step 3 Induction of substituents (-A-B-D) into N atoms of 2-phenylindole framework

Step 3-1 Compounds in which A is CO and B is O.

**[0040]**

[Tenth chemical formula]



**[0041]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0042]** The induction of substituents to the N atom of compound [6] obtained in Step 2 can be completed by utilizing the anions created by acting a base on compound [6]. Sodium hydride, sodium amide or potassium amide may be used as the base. Compound [7] can be derived by reacting alkoxycarbonylation agents such as di-tert-butyl dicarbonate with anions created by these reagents.

**[0043]** Concretely, anions of compound [6] can be created by treating compound [6] with a base such as sodium hydride in an aprotic polar solvent such as THF or N,N-dimethylformamide. The reaction temperature would range from 0 to 100°C and the reaction duration would range from several minutes to several hours.

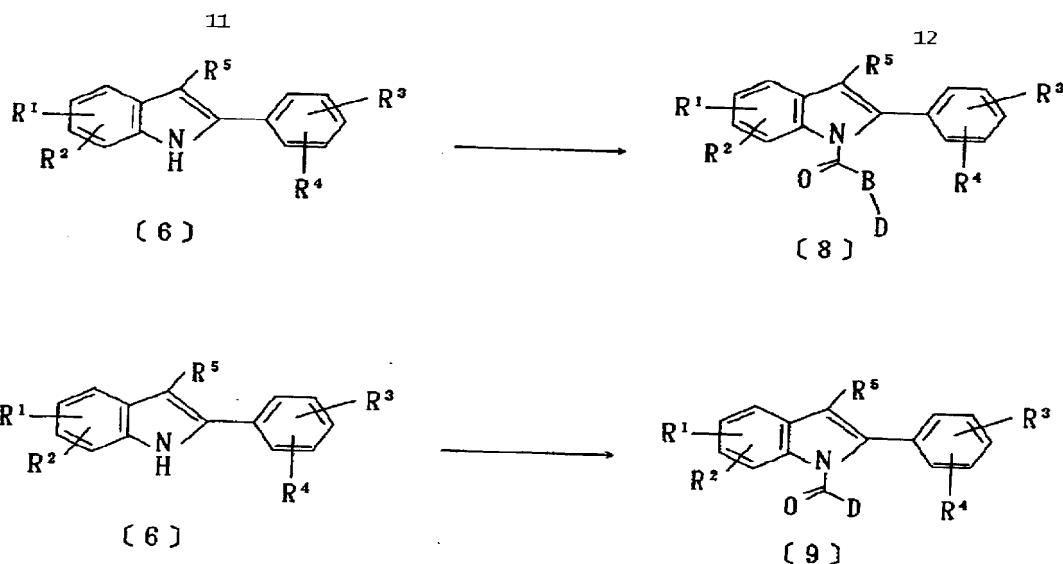
**[0044]** Anions of compound [6] would be created through aforementioned reaction and then applied to a substituent induction reaction without isolation. Specifically, compound [7] would be derived by reacting alkoxycarbonylation agents such as di-tert-butyl dicarbonate or isopropyl chlorocarbonate on anionic solutions of compound [6] that were created in a suitable solvent. The reaction temperature generally would range from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C), and the reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours.

[0045] Aforementioned reaction can be carried out by adding a catalyst such as dimethylaminopyridine. Compound [7] can be derived by directly treating compound [6] with an alkoxy carbonylation agent without creating anions of compound [6].

[0046] Step 3-2 Compounds in which A is CO, B is alkylene, or A is CO and B is a direct bond

[0047]

[Eleventh chemical formula]



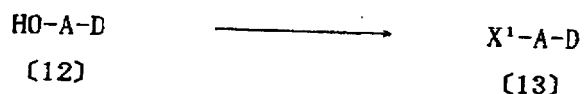
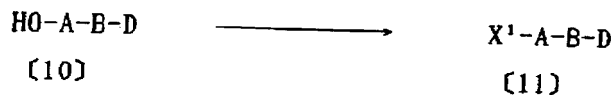
[0048] (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

[0049] Compound [8] or compound [9] can be derived from compound [6] by using an acylation agent such as an acyl halide typified by 3,3-dimethylbutyrylchloride, pivaloyl chloride, or isovaleryl chloride instead of the acetylcarbonylation agent used in Step 3-1. The reaction conditions are identical with those in Step 3-1.

[0050] Step 3-3 Compounds in which A and B are alkynes or compounds in which A is an alkylene while B is a direct bond. The method of deriving the following compounds, X<sup>1</sup>-A-B-D [11] and X<sup>1</sup>-A-D [13] for deriving said compound from compound [6] is explained first.

[0051]

[Twelfth chemical formula]

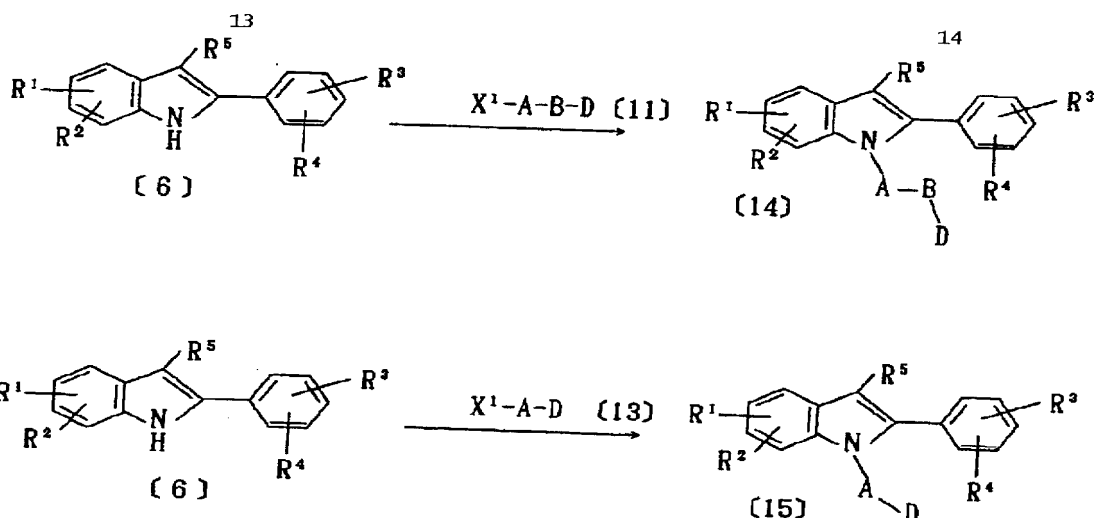


**[0052]** (In the formula,  $X^1$  represents eliminative groups while the other notations are identical with those mentioned above)

**[0053]** Eliminative groups represented by  $X^1$  are typified by halogen atoms such as chlorine, bromine, iodine, as well as p-toluene sulfonyloxys and methane sulfonyloxys. Compound [11] or [13] in which  $X^1$  is a halogen atom can be derived by treating alcohol [10] or [12] with halogenation agents such as phosphorus halide, triphenyl phosphonate-alkyl halide, sulfonyl halogenide, or thionyl halide. In addition, compound [11] or [13] in which  $X^1$  is an o-toluene sulfonyloxy or methane sulfonyloxy can be derived by pretreatment of alcohol [10] or [12] using a base such as butyl lithium or by treating through usual methods with sulfonate chlorides typified by p-toluenesulfonate chloride or methanesulfonate chloride in the presence of bases such as pyridine or triethyl amine. Compounds [14] and [15] below are then derived using compounds [11] and [13] which are thus derived.

**[0054]**

[Thirteenth chemical formula]



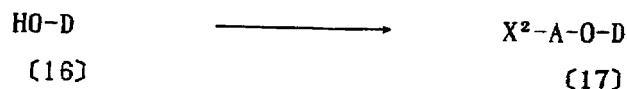
[0055] (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

[0056] Halogen compounds derived in aforementioned reaction or sulfonate ester compounds [11] and [13] are used instead of the alkoxycarbonylation agent in Step 3-1. The reaction conditions are identical with those in Step 3-1.

[0057] Step 3-4 Compounds in which A is alkylene and B is O. First, the method of deriving the following compound necessary for deriving said compound from compound [6]: X<sup>2</sup>-A-O-D [17] is explained.

[0058]

[Fourteenth chemical formula]



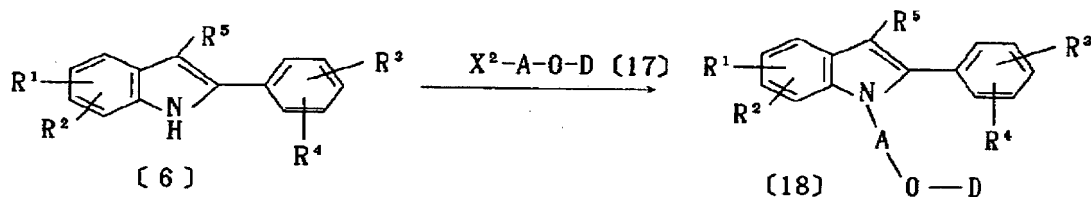
[0059] (X<sup>2</sup> in the formula represents a halogen while the other notations are identical with the aforementioned)

[0060] When A of compound [17] is a methylene, the compounds can be derived through usual methods by treating alcohol [16] with formaldehyde and hydrogen halides. Even compounds in which A of compound [17] is (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n represents an integer of 2 or more) can be derived by treating alcohol [16] with sodium metal followed by alkoxylation by usual methods, or by reaction with an excess of α, ω-dihaloalkane X<sup>2</sup>-A-X<sup>2</sup> typified by 1,2-dibromoethane or 1,3-

dibromopropane. That would be followed by reaction of the resulting compound [17] with compound [6].

**[0061]**

[Fifteenth chemical formula]



**[0062]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

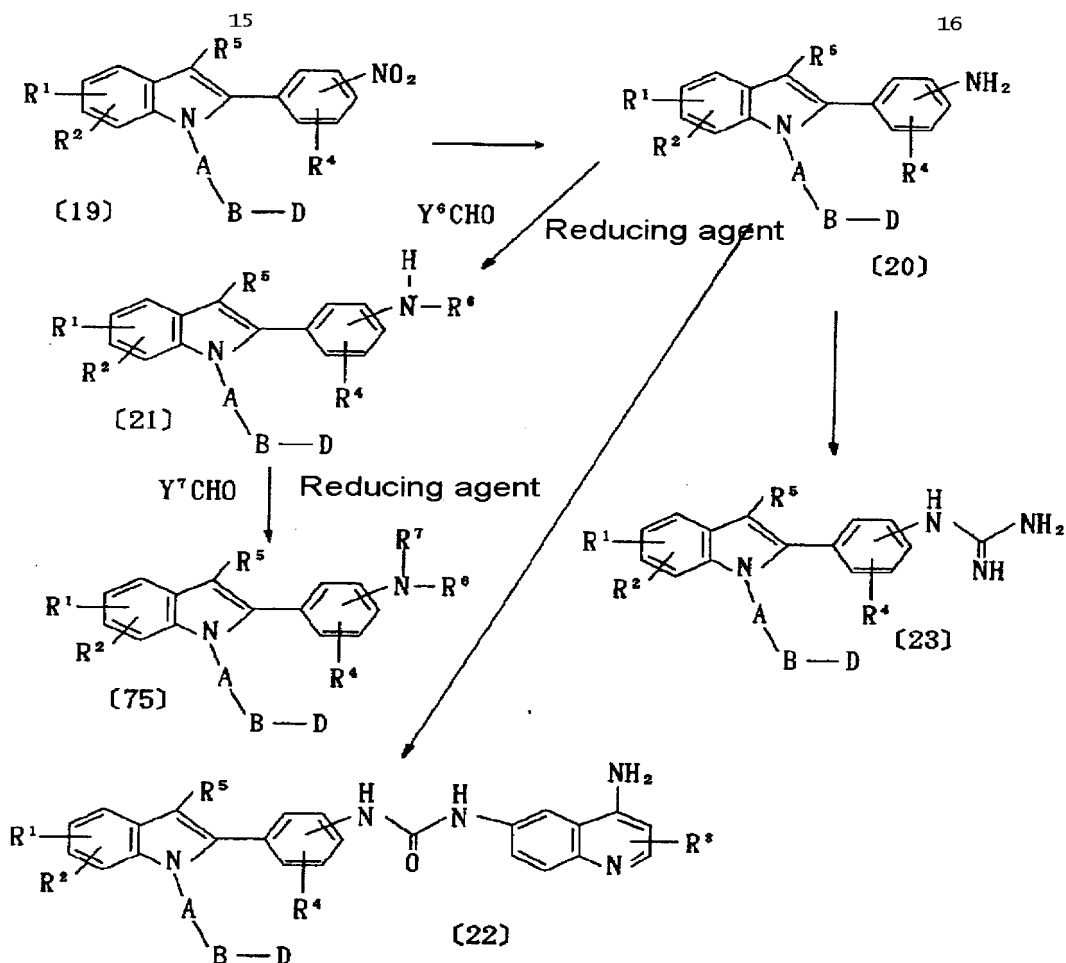
**[0063]** Compound [18] is derived from compound [6] by using halogeno alkyl ether compound [17] derived in aforementioned reaction instead of the alkoxycarbonylation agent in Step 3-1. The reaction conditions are identical with those in Step 3-1.

**[0064]** Step 2 and Step 3 are independent. As indicated above, the induction of  $R^5$  through Step 2 can be followed by the induction of -A-B-D through Step 3, or the induction of -A-B-D through Step 3 can be followed by the induction of  $R^5$  through Step 2. Furthermore,  $R^5$  and -A-B-D can be induced concurrently when  $R^5$  and -A-B-D are identical.

**[0065]** Step 4 When  $R^3$  is  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ( $R^6$ ,  $R^7$  have the same significance as above) or is guanidyl

**[0066]**

[Sixteenth chemical formula]



**[0067]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0068]** Compounds in which  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  ( $R^6$ ,  $R^7$  have the same significance as above) or a guanidyl can be converted from compound [19] in which  $R^3$  is a nitro into the target group by such techniques as those presented below.

**[0069]** Step 4-1 Compound [20] in which  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  ( $R^6$ ,  $R^7$  are both H)



First, the nitro group is converted into an amino. This is carried out by reacting nitro compound [19] in a hydrogen atmosphere at a temperature ranging from 0°C to room temperature for several minutes to 48 hours in a solvent such as methanol, ethanol, or a mixed solvent of these using 1 to 50 wt.% of 10% palladium charcoal as a catalyst.

**[0070]** Step 4-2 Compounds [21] and [75] in which R<sup>3</sup> is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (one or both of R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> are optionally-substituted alkyls) Compounds [21] and [75] in which R<sup>3</sup> is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (one or both of R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> are optionally-substituted alkyls) can be synthesized by the following method.

**[0071]** i) Compound [21] in which R<sup>6</sup> is an optionally-substituted alkyl and R<sup>7</sup> is H can be derived by reacting amino compound [20] derived in aforementioned Step 4-1 with the aldehyde Y<sup>6</sup>CHO (Y<sup>6</sup> represents an optionally-substituted alkyl in which the number of carbon atoms is at least 1. Y<sup>6</sup> represents H when the number of carbon atoms of R<sup>6</sup> is 1.) in a solvent such as methanol in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride (NaBH<sub>3</sub>CN) or in a hydrogen atmosphere with a catalyst such as palladium charcoal or Raney nickel. The reaction temperature would range from 0°C to 150°C and the reaction duration would be one hour to 48 hours.

**[0072]** ii) Compound [75] in which R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are optionally-substituted alkyls can be synthesized by reacting compound [21] derived in aforementioned i) with aldehyde Y<sup>7</sup>CHO (Y<sup>7</sup> represents an optionally-substituted alkyl in which the number of carbon atoms is one fewer than in R<sup>7</sup>. When the number of carbon atoms of R<sup>7</sup> is 1, Y<sup>7</sup> is H) in the same manner as in aforementioned i).

**[0073]** Compound [22] in which R<sup>3</sup> is 6-(4-aminoquinolyl) ureido Compound [22] in which R<sup>3</sup> is 6-(4-aminoquinolyl) ureido can be synthesized in the following manner. First, amino compound [20] derived in Step 4-1 is reacted with a carbonylation agent such as triphosgene or N,N-carbonyldiimidazole in a solvent such as methylene chloride in the presence of a base such as triethyl amine as required at a temperature ranging from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (160°C) for several minutes to 24 hours. The reaction product would then be reacted directly or, following isolation of the isocyanate from the reaction mixture in accordance with usual techniques, said isocyanate would be reacted with 4,6-diaminoquinoline compound (Pratt et al., J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065) in a solvent such as acetic acid or H<sub>2</sub>N-NH-dimethylformamide for several minutes to 24 hours at a reaction temperature ranging range from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (160°C) to yield the desired product.

**[0074]** Step 4-4 Compound wherein R<sup>3</sup> is a guanidyl [23]

Compound wherein R<sup>3</sup> is a guanidyl [23] can be derived by reacting amino compound [20] derived in Step 4-1 in a solvent such as methanol or N,N-dimethylformamide with a guanidylation agent such as cyanamide or 3,5-dimethylpyrazole-1-carboxamidine nitrate in the presence of a base such as triethylamine. The reaction temperature would range from 0°C to 120°C and the reaction duration would range from 1 hour to 48 hours.

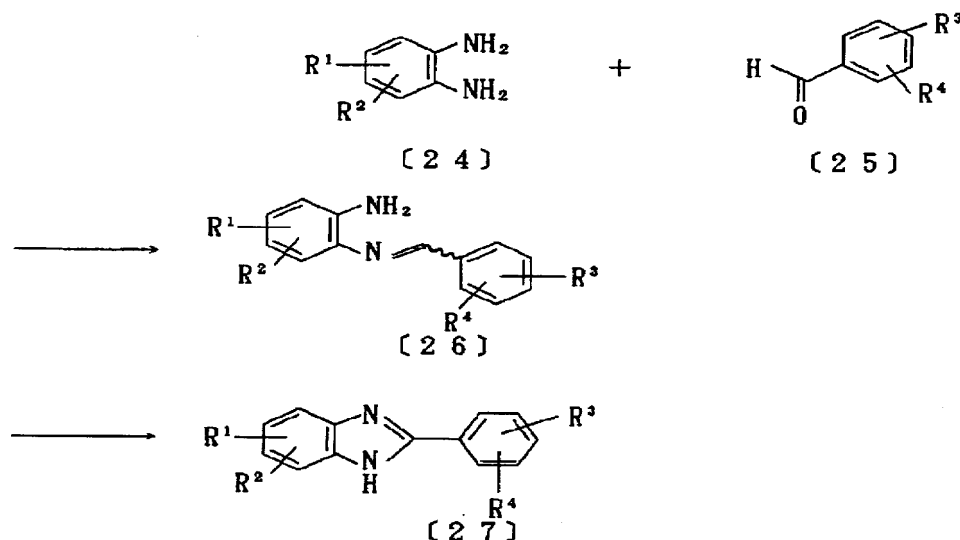
**[0075]** The induction of each type of substituent into alkyls would be carried out in accordance with conventional methods at a suitable step in the procedures (for example, halogenation using a halogenation agent such as N-bromosuccinimide followed by conversion into each type of substituent).

**[0076]** Production method 2 Synthesis of benzoimidazole compounds (Compound in which X in general formula [1] is N)

**[0077]** Step 1 Synthesis of 2-phenylbenzoimidazole framework

**[0078]**

[Seventeenth chemical formula]



**[0079]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0080]** The 2-phenylbenzoimidazole framework [27] is synthesized by reacting orthophenylene diamine compound [24] with benzaldehyde compound [25], followed by cyclization of the resulting Schiff base compound [26]. The compound in which R<sup>3</sup> is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> have the same significance as above), guanidyls, as indicated below, would have the 2-phenylbenzoimidazole framework [27] formed while R<sup>3</sup> is a group that can be displaced by the

substituent in question (for example, nitros), followed preferably by conversion into the substituent in question.

**[0081]** A reaction of orthophenylene diamine compound [24] (or salts thereof) and benzaldehyde compound [25] can be carried out in a suitable solvent such as alcohols typified by methanol and ethanol, ethers typified by THD and dioxane, or hydrocarbons typified by benzene and toluene. The reaction temperature generally would range from room temperature to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C) and the reaction would be continued from several minutes to as much as 24 hours.

**[0082]** In addition, aforementioned reaction can be carried out in the presence of an acid catalyst such as sulfuric acid. Aforementioned reaction can also be carried out while removing the water that was generated by using a Dean-Stark apparatus as required.

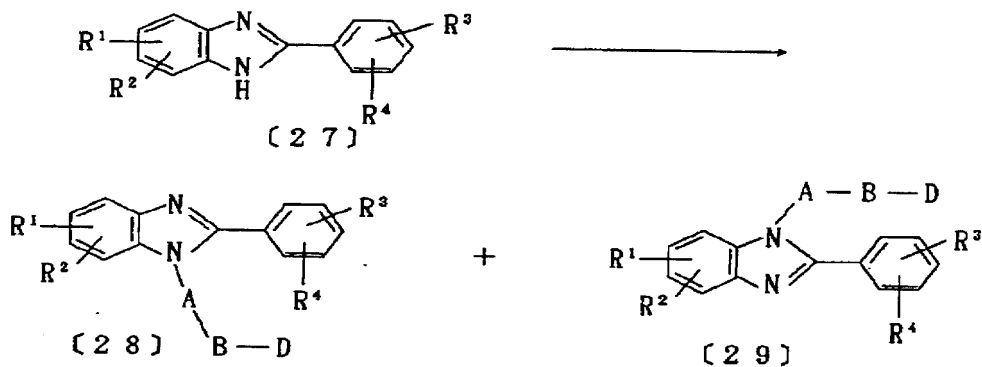
**[0083]** A Schiff base compound [26] is created through aforementioned reaction and the compound in question can be applied to a cyclization reaction. Cyclization of a Schiff base compound [26] can be carried out by treatment with an oxidizing agent such as lead tetracetate in a solvent such as chloroform. The reaction temperature generally would range from 0°C to a temperature at which reflux of the reaction mixture is possible (120°C), and the reaction duration would usually range from several minutes to 48 hours.

**[0084]** Step 2 Induction of substituents (-A-B-D) into N atom of 2-phenylbenzoimidazole framework

**[0085]**

**[0085]**

[Eighteenth chemical formula]



**[0086]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

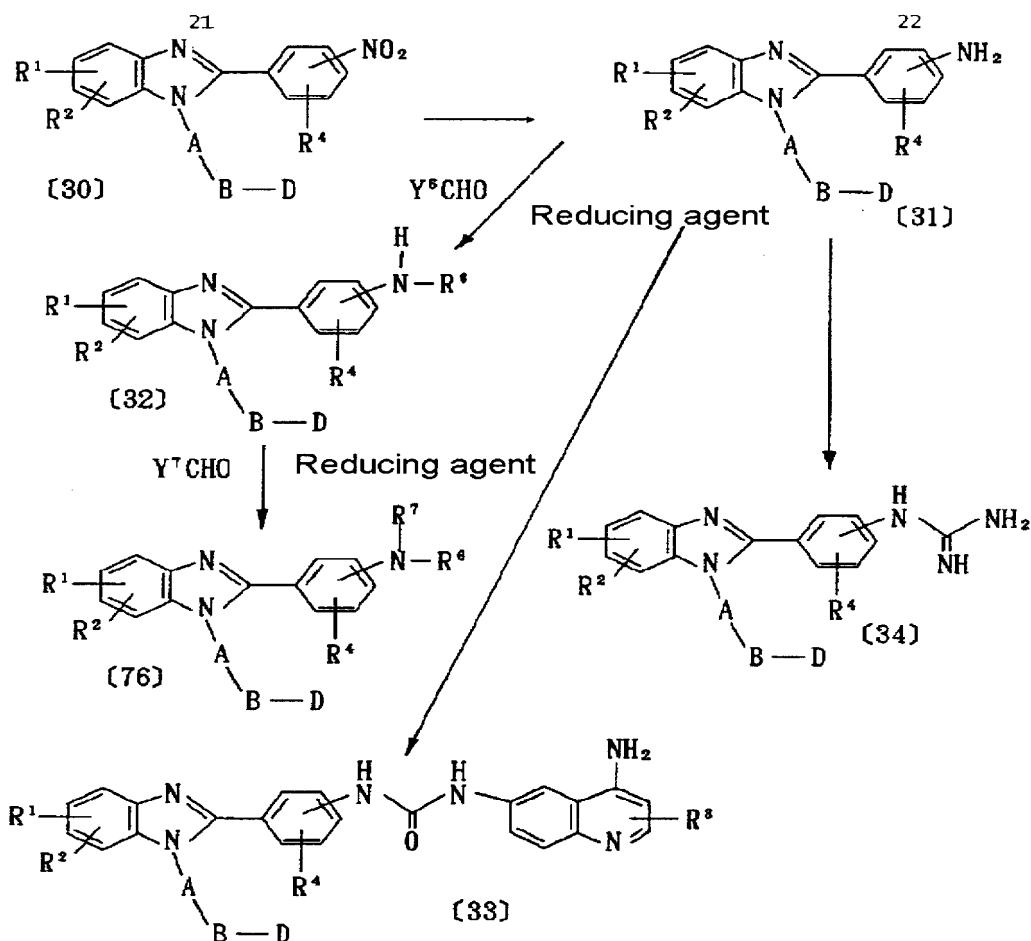
**[0087]** This step is carried out using 2-phenylbenzoimidazole framework [27] instead of compound [6] that had been used in aforementioned method in the section of Step 3 in synthesis of indole compounds of production method 1.

**[0088]** When mixtures of position isomers [28] and [29] are derived, they can be isolated and refined in accordance with conventional methods such as silica gel column chromatography and HPLC.

**[0089]** Step 3 When  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  ( $R^6$ ,  $R^7$  have the same significance as above) or is guanidyl

**[0090]**

[Nineteenth chemical formula]



**[0091]** (Each notation in the formula is identical with that mentioned above)

**[0092]** In these steps, by using compound [30] instead of compound [19] from the method in the section of Step 4 in synthesis of indole compounds of production method 1, compound [31] in which  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  (both  $R^6$  and  $R^7$  are H), compound [32] in which  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  (one of  $R^6$ ,  $R^7$  is an optionally-substituted alkyl), compound [76] in which  $R^3$  is  $-NR^6R^7$  (both  $R^6$  and  $R^7$  are optionally-substituted alkyls), compound [33] in which  $R^3$  is 6-(4-aminoquinolyl) ureido, and compound [34] in which  $R^3$  is a guanidyl can be derived.

**[0093]** The induction of each type of substituent into alkyls would be carried out in accordance with conventional methods at a suitable step in the procedures (for example, halogenation using a halogenation agent such as N-bromosuccinimide followed by conversion into each type of substituent).

**[0094]** Compound [1] synthesized in this manner could be collected at arbitrary purity by known techniques of isolation and refining such as concentration, extraction, chromatography, reprecipitation or recrystallization.

**[0095]** Aforementioned compound [1] and pharmacologically permissible salts thereof can be produced by known methods. In addition, various types of isomers of compound [1] can also be produced by known methods.

**[0096]** Compound [1] and pharmacologically permissible salts thereof have outstanding interleukin 8 antagonism. Accordingly, they are expected to be a prophylactic/treatment of rheumatoid arthritis, ischemic irrigation trauma, ARDS, and inflammation disorders such as nephritis.

**[0097]** The active ingredient of the nonpeptidic type interleukin 8 antagonist pursuant to the present invention is compound [1] or pharmacologically permissible salts thereof. When administering compound [1] or pharmacologically permissible salts thereof as the active ingredient for treatment or prophylaxis, it may be administered orally, non-orally or topically. It may be a mixture with permissible carriers as medicine such as liquid excipients or an organic or inorganic solid. It may be used in the form of a conventional drug product containing the compound in question. The drug product may be in solid form such as tablets, granules, powdered medicine, capsules, or in liquid form such as liquids, suspensions, syrups, emulsions or a lemonade. As required, adjuvants, stabilizers, wetting agents, and other common additives such as lactose, citric acid, tartaric acid, stearic acid, magnesium stearate, kaolin, sucrose, corn starch powder, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao oil, ethylene glycol, etc., may be incorporated in aforementioned drug product.

**[0098]** The dose of compound [1] or pharmacologically permissible salts thereof varies with the patient's age, disease or type of symptoms, as well as the type of compound [1] or pharmacologically permissible salts thereof to be administered, but it generally would be in the range of 0.01 mg to 500 mg per day, but a higher dose may be administered to patients. The average single dosage of compound [1] or pharmacologically permissible salts thereof would be 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, etc., when treating the disease in question.

**[0099]**

**[Effects of Invention]** The present invention provides a novel nonpeptidic type interleukin 8 antagonist that can be orally administered. In addition, the present invention provides a novel compound that can be used extremely appropriately as the active ingredient of an interleukin 8 antagonist. The nonpeptidic type interleukin 8 antagonist pursuant to the present invention is expected to be a novel type of medicine for rheumatoid arthritis, ischemic irrigation trauma, ARDS, and inflammation disorders such as nephritis.

**[0100]**

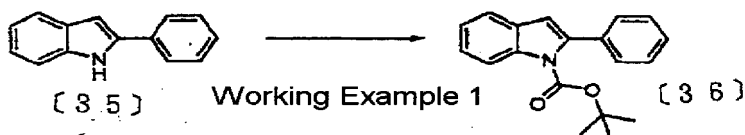
**[Working Examples]**

The present invention is explained concretely below through working examples. However, the present invention is not restricted to these examples.

**[0101]** Working Example 1 1-tert-butyloxycarbonyl-2-phenylindole  
The steps in the synthesis of the compound pursuant to Working Example 1 are presented below.

**[0102]**

[Twentieth chemical formula]



**[0103]** The sequential addition of 558 mg of 60% sodium hydride and (2.24 g) of 2-phenylindole [35] to THF (30 ml) was followed by stirring at room temperature for 1.5 hours. That was followed by the dropwise addition of a THF (5 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (3.28 g) at room temperature and stirring for 1 hour at room temperature. That was followed by the addition of water (0.1 L) and extraction with ether (200 ml). The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed under vacuum to yield crude product. This was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1) to yield 1-tert-butyloxycarbonyl-2-phenylindole [36] (3.4 g, 100% yield). This was recrystallized from hexane to yield pale yellow crystals of 1-tert-butyloxycarbonyl-2-phenylindole [36] (2.46 g, 72% yield). The properties are presented below.

mp 75-76°C

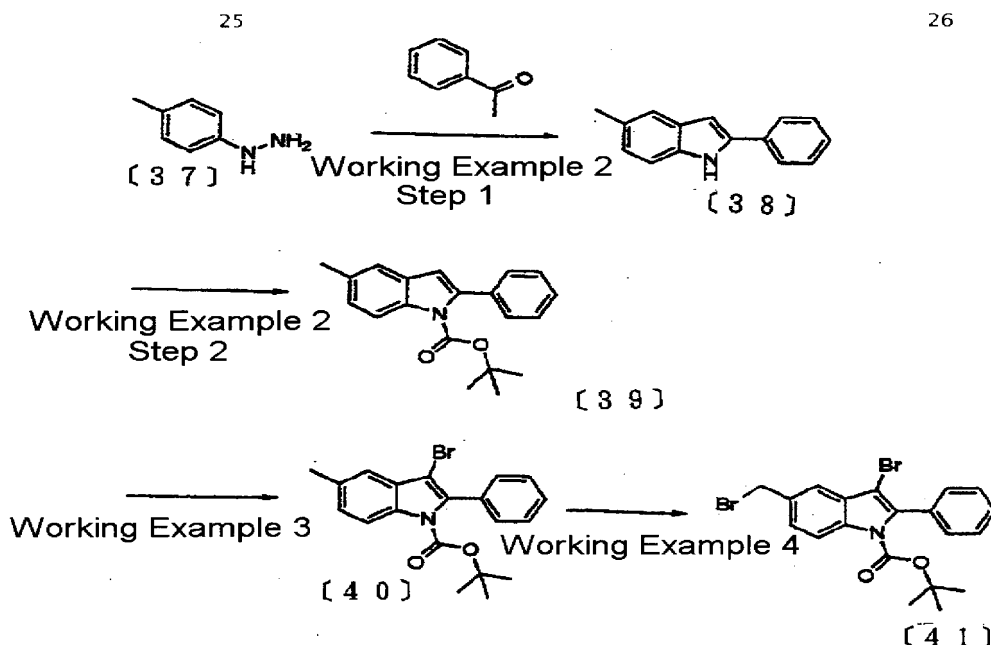
IR (KBr): 3400, 2950, 1720, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 6.55 (1H, s), 7.16-7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2 Hz).

**[0104]** The steps in the synthesis of Working Example 2 as well as Working Example 3 and Working Example 4 discussed below are explained together here.

[0105]

[Twenty-first chemical formula]



[0106] Working Example 2 Step 1 for 1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole. Synthesis of 5-methyl-2-phenylindole p-tolylhydrazine hydrochloride (49.0 g) was added to 2N sodium hydroxide solution (500 ml) at room temperature, followed by stirring for 10 minutes and extraction of the aqueous solution with chloroform. The solvent of the organic layer was removed under vacuum to yield a colorless solution of p-tolylhydrazine [37] (36.8 g, 98% yield). This was dissolved in benzene (300 ml) followed by the addition of acetophenone (36.3 g) and reflux while undergoing azeotropic removal of water. Stirring for 1.5 hours was followed by benzene removal under vacuum and recrystallization of the residue from ethanol to yield yellow crystals of acetophenone p-tolylhydrazine (56.8 g, 84% yield). Next, zinc chloride (101 g) was added to an acetic acid solution (800 ml) of acetophenone p-tolylhydrazine and refluxed for 2 hours. Ice water was added to the reaction mixture, followed by filtration removal of the precipitating solid. This was recrystallized from ether-hexane to yield dark green crystals of 5-methyl-2-phenylindole [38] (15.0 g, 29% yield). The properties are presented below.  
mp. 205 °C (decomposition)



IR (KBr): 3380, 1594, 1441, 1308, 1292, 792, 755, 735  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.3, 1.2$  Hz), 7.22-7.50 (5H, m), 7.64 (1H, brs).

**[0107]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole.

A THF (100 ml) solution of the 5-methyl-2-phenylindole [38] (15.0 g) obtained in aforementioned step 1 was added to a THF (100 mL) suspension of 60% sodium hydride (3.60 g) under ice cooling, followed by gradual temperature elevation to room temperature. Stirring for one hour at room temperature was followed by the addition of a THF (100 mL) solution of di-tert-butyl dicarbonate (15.1 g) and dimethylaminopyridine (0.893 g). This was stirred for 1.5 hours at room temperature, followed by reflux for 1.5 more hours. The reaction solution was added to ice water and extracted with chloroform. Solvent of the organic layer was removed under vacuum, followed by refining of the residue by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 50:1). That was followed by recrystallization from hexane to yield white powder of 1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole [39] (1.08 g, 48% yield). The properties are presented below.  
mp 55-56°C

IR(KBr): 1735, 1345, 1285, 1215, 1150, 1130  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 2.45 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=8.5, 1.1$  Hz), 7.22-7.51 (6H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

**[0108]** Working Example 3 3-bromo-1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole

N-bromosuccinimide (13.0 g) was added to a carbon tetrachloride solution (170 ml) of the 1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole [39] (10.8 g) obtained in Step 2 of Working Example 2, followed by stirring for 37 hours at room temperature. Insoluble white solid was filtered off and the solvent of the filtrate was removed under vacuum. The residue was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1) followed by recrystallization from ethanol to yield white crystals of 3-bromo-1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole [40] (9.70 g, 71% yield). The properties are presented below.

mp 101.0-102.5°C

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.16-7.60 (7H, m), 8.05 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

**[0109]** Working Example 4 3-bromo-5-bromomethyl-1-tert-butyloxy carbonyl-2-phenylindole

N-bromosuccinimide (4.60 g) and azobis-iso-bromo nitrile (0.213 g) were added to a carbon tetrachloride solution (130 ml) of 3-bromo-1-tert-butyloxy carbonyl-5-methyl-2-phenylindole [40] (9.70 g), followed by reflux for 9 hours. Insoluble white solid was

filtered off, followed by removal of the solvent of the filtrate under vacuum. The residue was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1), followed by recrystallization from methylene chloride-ethanol to yield white crystals of 3-bromo-5-bromomethyl-1-tert-butyloxy carbonyl-2-phenylindole [41] (7.90 g, 67% yield). The properties are presented below.

mp 101.0-102.5°C

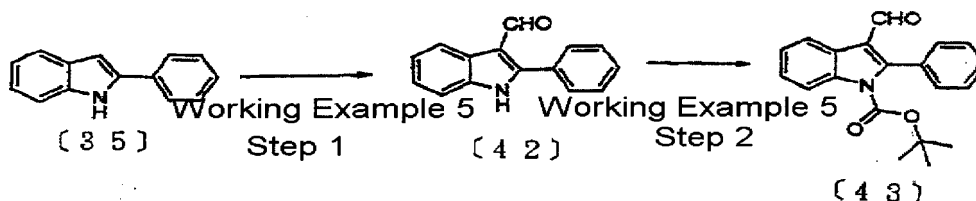
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18 (9H, s), 4.92 (2H, s), 7.35-7.82 (7H, m), 8.15 (1H, d, J=8.7 Hz).

**[0110]** Working Example 1-tert-butyloxy carbonyl-3-formyl-2-phenylindole [42]

The steps in the synthesis of the compound of Working Example 5 are presented below.

**[0111]**

[Twenty-second chemical formula]



**[0112]** Step 1 Synthesis of 3-formyl-2-phenylindole

Phosphorus oxychloride (1.1 ml) was added slowly over the course of five minutes to dimethylformamide (5 ml) and stirred for 15 minutes at room temperature, followed by the dropwise addition of a dimethylformamide solution (2 ml) of 2-phenylindole [35]. Stirring for 2 hours at room temperature was followed by the addition of 0.22 N sodium hydroxide aqueous solution (5 ml). This was precipitated to yield gray crystals of 1-tert-butyloxy carbonyl-3-formyl-2-phenylindole [42] (1.80 g, 79% yield) that were filtered off. The properties are presented below.

mp 253-255°C

IR (KBr): 3400, 3050, 1620, 1570 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.16-7.37 (2H, m), 7.43-7.87 (6H, m), 8.11-8.30 (1H, m), 9.97 (1H, s), 12.40 (1H, brs).

**[0113]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-3-formyl-2-phenylindole

Synthesis was carried out identically with the method of Working Example 1 using THF (10 ml), 60% sodium hydride (300 mg), 1-tert-butyloxy carbonyl-3-formyl-2-phenylindole [42] synthesized in Step 1 (1.0 g) and a THF (5 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (986 g). That was followed by recrystallization from hexane to yield 1-tert-butyloxy carbonyl-3-formyl-2-phenylindole [43] (430 mg, 29% yield). The properties are presented below.

mp 176- 178°C

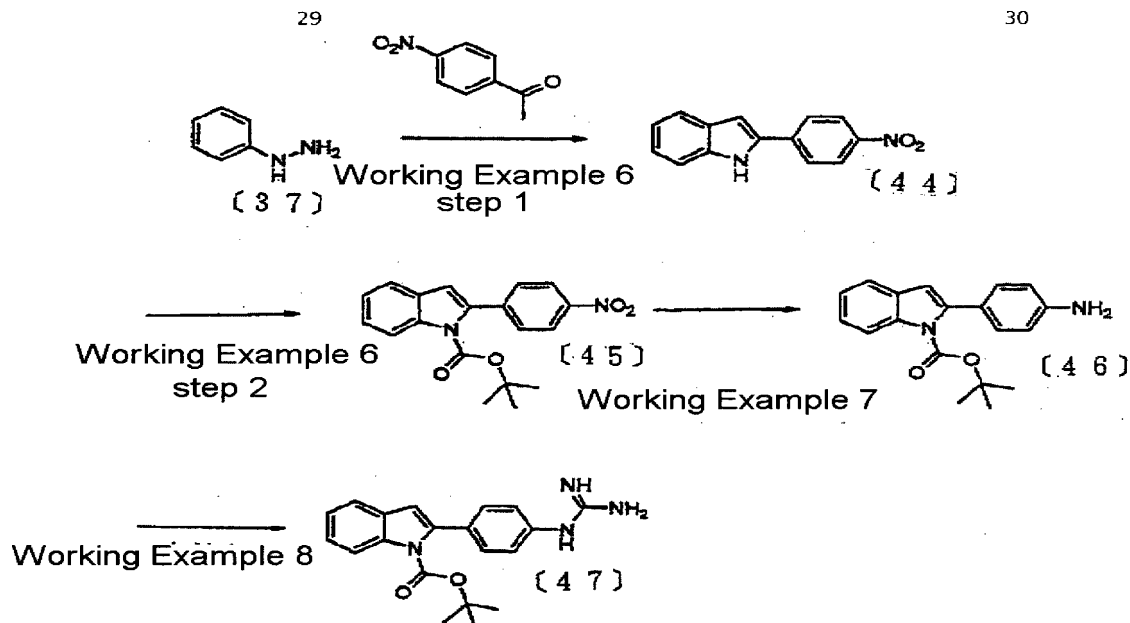
IR (KBr): 3400, 2800, 1730, 1660  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.22 (9H, s), 7.30-7.68 (7H, m), 8.08-8.20 (1H, m), 8.20-8.31 (1H, m), 9.61 (1H, s).

[0114] The steps in the synthesis of Working Example 6 as well as Working Example 7 and Working Example 8 discussed below are explained together here.

[0115]

[Twenty-third chemical formula]



[0116] Working Example 6 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole

Step 1 Synthesis of 2-(4-nitrophenyl) indole

The same procedures as in Step 1 of Working Example 2 were repeated using p-tolylhydrazine [37] (27.1 g) and p-nitroacetophenone (41.5g) to yield reddish-brown powder of 2-(4-nitrophenyl) indole [44] (18.3 g, 31% yield). The properties are presented below.

mp 248-251°C

IR (KBr): 1590, 1495, 1325  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.05 (1H, dt,  $J=7.8, 0.6$  Hz), 7.20 (1H, dt,  $J=8.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.12 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.85 (1H, brs).

**[0117]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole

The same procedures as in Working Example 1 were repeated using 2-(4-nitrophenyl) indole [44] obtained in aforementioned Step 1 (12.9 g) and di-tert-butyl dicarbonate (11.8 g) to yield yellow powder of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole (3.83 g, 21% yield) [45]. The properties are presented below.

mp 134-136°C

IR (KBr): 1730, 1505, 1340, 1310  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 6.69 (1H, s), 7.22-7.45 (2H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

**[0118]** Working Example 7 2-(4-aminophenyl)-1-tert-butyloxycarbonyl indole hydrochloride

Palladium charcoal 10% (157 mg) was added under ice cooling to a methanol solution (100 ml) of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-nitrophenyl) indole [45] (1.00 g) synthesized in Step 2 of Working Example 6, followed by stirring for 20 hours at room temperature in a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was subjected to cellite filtration, followed by drying of the filtrate with anhydrous magnesium sulfate and removal of the solvent under vacuum to yield crude product. This crude product was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 5:1). The resulting product was dissolved in ethanol and a hydrochloric acid-ethanol solution was added slowly under ice cooling, followed by stirring for 15 minutes. The solvent was then removed to yield white solid that was recrystallized from ether-ethanol to yield white crystals of 2-(4-aminophenyl)-1-tert-butyloxycarbonyl indole [46] hydrochloride (415 mg, 41% yield). The properties are presented below.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 6.70 (1H, s), 7.10-7.40 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53-7.65 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.1$  Hz)

**[0119]** Working Example 8 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-guanidinophenyl) indole hydrochloride

Cyanamide (0.096 g) was added to a methanol (4 ml) solution of 2-(4-aminophenyl)-1-tert-butyloxycarbonyl indole [46] hydrochloride (0.200 g) obtained in Working Example 7, followed by heating reflux for 8 hours. Conclusion of the reaction was followed by solvent removal and refining of the residue by silica gel column chromatography (chloroform:methanol = 10:1) to yield pale yellow paste-like 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-guanidinophenyl) indole [47] hydrochloride (0.177 g, 79% yield). The properties are presented below.

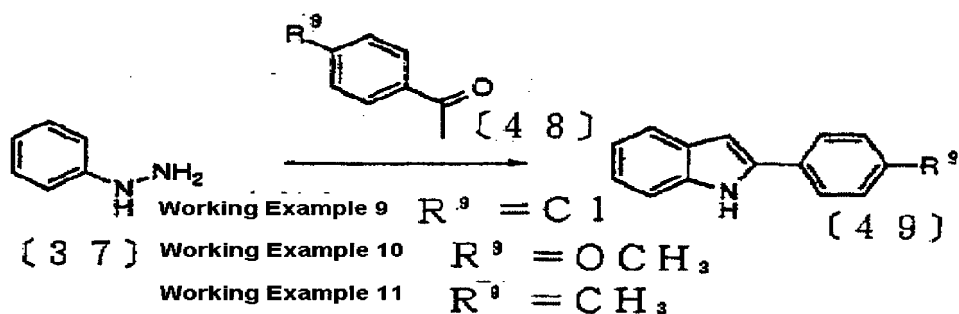
IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1445, 1320, 1155  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 6.65 (1H, s), 7.29-7.40 (4H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

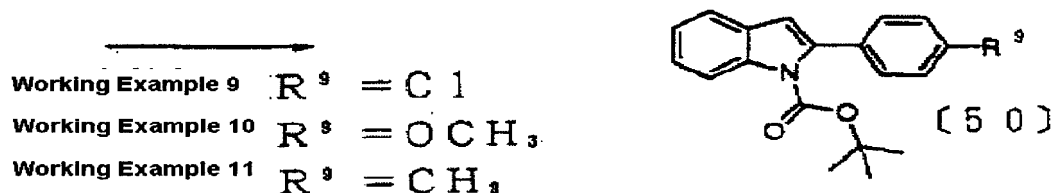
[0120] The steps in the synthesis of Working Example 9 as well as Working Example 10 and Working Example 11 discussed below are explained together here.

[0121]

[Twenty-fourth chemical formula]



Step 1



Step 2

[0122] Working Example 9 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-chlorophenyl) indole

Step 1 Synthesis of 2-(4-chlorophenyl) indole

The same procedures as in Step 1 of Working Example 2 were repeated using phenylhydrazine [37] (3.79 ml), p-chloroacetophenone [48,  $R^9 = \text{Cl}$ ] (5.0 ml), benzene (40 ml), acetic acid (100 ml) and zinc chloride (9.78 g) to yield white crystalline 2-(4-chlorophenyl) indole [49,  $R^9 = \text{Cl}$ ] (1.64 g, 25% yield). The properties are presented below.

mp 205-207°C

IR (KBr): 3400, 1630  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.84-7.18 (3H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.88 (2H, d, J=-6.7 Hz), 11.57 (1H, m, NH).

**[0123]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-chlorophenyl) indole

60% sodium hydride (110 mg) was added to a THF (15 ml) solution of 2-(4-chlorophenyl) indole [49, R<sup>9</sup>=Cl] synthesized in aforementioned Step 1. This was stirred for 30 minutes at room temperature, followed by dropwise addition of a THF (2 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (605 mg, 2.77 mmol), stirring for 30 minutes at room temperature and the addition of 4-dimethylaminopyridine (31 mg). That was followed by stirring for 2.5 hours at room temperature, the addition of the reaction mixture to water (50 ml), extraction with ether (100 ml), drying of the organic layer with magnesium sulfate, and solvent removal to yield crude product. This was subjected to silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1), followed by recrystallization from hexane to yield pale yellow crystals of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-chlorophenyl) indole [50, R<sup>9</sup>=Cl] (706 mg, 85% yield). The properties are presented below.

mp 86-87°C

IR(KBr): 3400, 2990, 1720 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 6.76 (1H, s), 7.17-7.41 (2H, m), 7.41-7.59 (4H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 8.02-8.19 (1H, m).

**[0124]** Working Example 10 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methoxyphenyl) indole

Step 1 Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl) indole

Ethanol (30 ml) and concentrated sulfuric acid (1 ml) were sequentially added to a mixture of phenylhydrazine [37] (2.0 ml) and p-methoxyacetophenone [48, R<sup>9</sup>=OCH<sub>3</sub>] (3.0 g), followed by heated reflux for 4 hours and then for 40 hours at room temperature, followed by heated reflux and stirring for 24 hours.

That was followed by filtration removal from the reaction mixture under ice cooling of crystals that had precipitated. Acetic acid (80 ml) and zinc chloride (8.0 g) were sequentially added to the resulting crystals, followed by heated reflux and stirring for 6 hours. The reaction mixture was added to ice water, followed by filtration removal of the precipitating crystals to yield crude product. This was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 5:1) to yield a yellow-brown solid of 2-(4-methoxyphenyl) indole [49, R<sup>9</sup>=OCH<sub>3</sub>] (250 mg, 5.6% yield). The properties are presented below.

IR (KBr): 3400, 1610, 1540, 1500 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.81 (3H, s), 6.70-6.80 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=-8.8 Hz), 11.32-11.42 (1H, m).

**[0125]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methoxyphenyl) indole

The same procedures as in Working Example 9 were repeated using 2-(4-methoxyphenyl) indole [49, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>] obtained in aforementioned Step 1 (200 mg), THF (7 ml), 60% sodium hydride (120 mg), a THF (4 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (648 mg), and 4-dimethylaminopyridine (55 mg) to yield white crystals of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methoxyphenyl) indole [50, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>] (166 mg, 57% yield). The properties are presented below. IR (KBr): 3400, 2990, 1740, 1725, 1650, 1560, 1500 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 3.80 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.17-7.42 (4H, m), 7.51-7.64 (1H, m), 8.01-8.12 (1H, m).

**[0126]** Working Example 11 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methylphenyl) indole

Step 1 Synthesis of 2-(4-methylphenyl) indole

The same procedures as in Step 1 of Working Example 2 were repeated using phenylhydrazine [37] (24.2 g) and 4'-methylacetophenone [48, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>] (30.0 g) to yield yellow-green powder of 2-(4-methylphenyl) indole [49, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>] (1.12 g, 2.4% yield). The properties are presented below.

mp 204-209°C

IR(KBr): 3400, 1500, 1450, 1350, 1300, 820, 790, 750, 730, 510 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.34 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.12-7.91 (2H, m), 7.271 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.2 Hz), 11.45 (1H, brs).

**[0127]** Step 2 Synthesis of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methylphenyl) indole

The same procedures as in Working Example 1 were repeated using 2-(4-methylphenyl) indole [49, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>] obtained in aforementioned Step 1 (0.500 g) and di-tert-butyl dicarbonate (0.526 g) to yield yellow powder of 1-tert-butyloxy carbonyl-2-(4-methylphenyl) indole [50, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>] (0.495 g, 67% yield). The properties are presented below.

mp 69.0-70.0°C

IR(KBr): 1725, 1450, 1365, 1320, 1220, 1155, 1135 cm<sup>-1</sup>

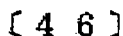
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.39 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3 Hz).

**[0128]** Working Example 12 2-{4-[N-(4-amino-2-methyl-6-quinolyl)ureido] phenyl}-1-tert-butyloxy carbonylindole

The steps in the synthesis of the compound pursuant to Working Example 12 are presented below.

**[0129]**

[Twenty-fifth chemical formula]

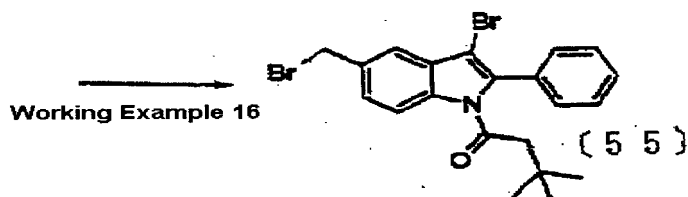
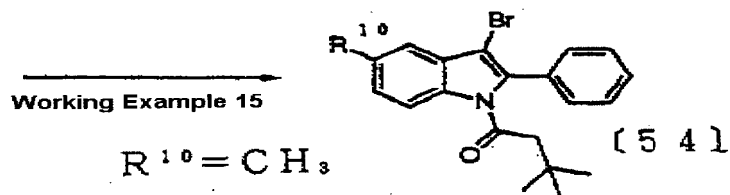
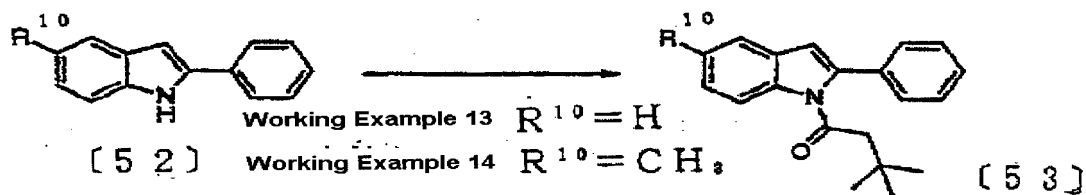


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.00 (2H, brs), 7.16-7.84 (9H, m), 7.97-8.22 (2H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

[0132]

- 32 -





**[0133]** Working Example 13 1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole  
 Both 60% sodium hydride (400 mg) and 2-phenylindole [52,  $R^{10}=H$ ]  
 (1.51 g) were sequentially added to dimethylformamide (10 ml) and  
 stirred for 30 minutes at room temperature, followed by the  
 dropwise addition of tert-butyl acetylchloride (1.4 ml) at room  
 temperature and stirring for 30 minutes at room temperature.  
 That was followed by the addition of the reaction mixture to  
 saturated sodium bicarbonate (120 ml), extraction with (ether 20  
 ml) and washing with water (100 ml). The organic layer was dried  
 with magnesium sulfate and the solvent was removed under vacuum  
 to yield crude product. This was refined by silica gel column  
 chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1) to yield 1-(3,3-  
 dimethylbutyryl)-2-phenylindole [53,  $R^{10}=H$ ]. (2.07 g, 85% yield)  
 The properties are presented below.  
 mp 122-123°C  
 IR (KBr): 3400, 2950, 1720, 1600, 1555  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.69 (9H, s), 2.24 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.19-7.40 (2H, m), 7.40-7.58 (5H, m), 7.58-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.0 Hz).

The same procedures as in Working Example 2 were repeated using the 2-phenylindole [52, R<sup>10</sup>=CH<sub>3</sub>] obtained in Step 1 of Working Example 2 (2 g) and 3,3-dimethylbutyrylchloride (1.429 g) to yield white powder of 1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole [53, R<sup>10</sup>=CH<sub>3</sub>] (1.441 g, 49% yield) The properties are presented below.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.67 (9H, s), 2.22 (2H, s), 2.40 (3H, s), 6.76(1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.28-7.65 (5H, m), 7.95 (1H, d, J=8.5 Hz).

**[0135]** Working Example 15 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole

The same procedures as in Working Example 3 were repeated using the 1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole [53, R<sup>10</sup>=CH<sub>3</sub>] obtained in Working Example 14 (1.100 g) and N-bromosuccinimide (0.705 g) to yield white powder of 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole (0.796 g, 57% yield) [54, R<sup>10</sup>=CH<sub>3</sub>]. The properties are presented below.  
mp 86.0-87.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.72 (9H, s), 2.09 (2H, s), 2.46 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.47-7.70 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=8.5 Hz).

**[0136]** Working Example 16 3-bromo-5-bromomethyl-1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole

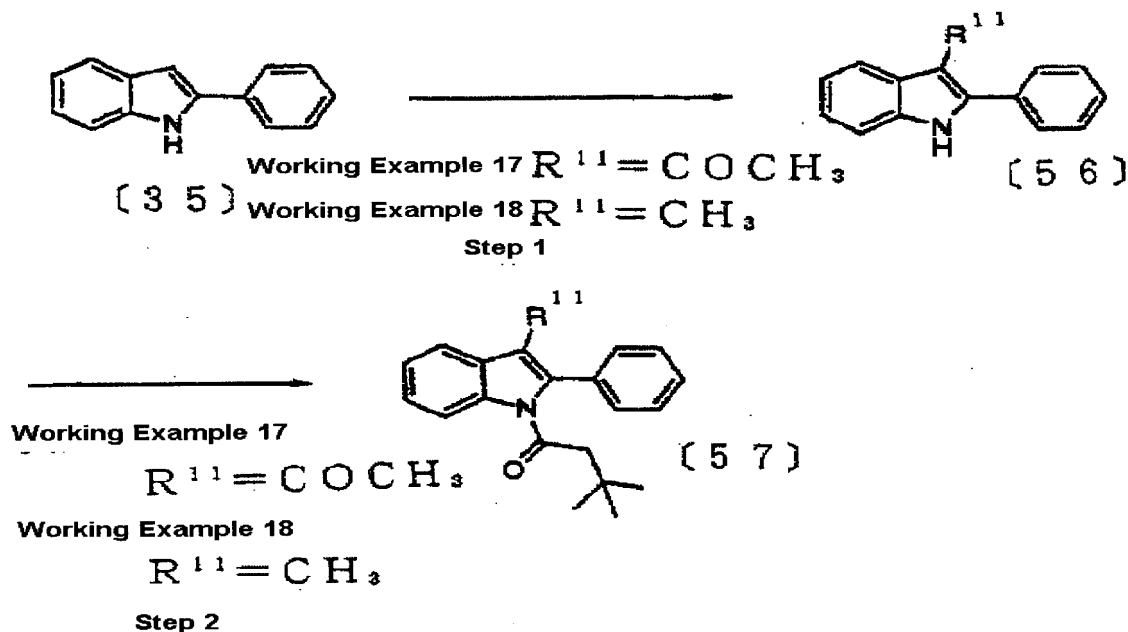
The same procedures as in Working Example 4 were repeated using the 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyryl)-5-methyl-2-phenylindole [54, R<sup>10</sup>=CH<sub>3</sub>] (0.50 g) obtained in Working Example 15, carbon tetrachloride (10 ml), N-bromosuccinimide (0.278 g) and azobis-iso-bromonitrile (0.011 g) to yield white crystals of 3-bromo-5-bromomethyl-1-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole [55] (0.504 g, 84% yield). The properties are presented below.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.73 (9H, s), 2.11 (2H, s), 4.92 (2H, s), 7.48-7.85 (7H, m), 8.12 (1H, d, J=8.6 Hz)

**[0137]** The steps in the synthesis of the compound of Working Example 17 as well as the compound of Working Example 18 discussed below are explained together here.

**[0138]**

[Twenty-seventh chemical formula]



[0139] Working Example 17 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole

Step 1 Synthesis of 3-acetyl-2-phenylindole

Benzene (100 ml) was added to 2-phenylindole [35] (1.8 g) and heated to 80°C for dissolution, followed by a return to 40°C. A THF solution (9.2 mL, concentration of 1.02 mol/L) of methyl magnesium bromide was added slowly to this solution, followed by heated reflux and stirring for 2 hours. Following a return to room temperature, acetylchloride (0.7 ml) was added slowly, followed by heated reflux and stirring for 14 hours. A return to room temperature was followed by neutralization of the reaction solution with hydrochloric acid, ether (200 ml) extraction and washing of the organic layer with water (200 ml). The organic layer was dried with magnesium sulfate, followed by solvent removal under vacuum to yield crude product. This was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 10:1) to yield yellow solid 3-acetyl-2-phenylindole [56,  $R^{11} = \text{COCH}_3$ ] (158 mg, 7.2% yield). The properties are presented below.

IR (KBr): 3400, 3150, 1610, 1575  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.07 (3H, s), 7.11-7.30 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.51-7.70 (5H, m), 8.11-8.25 (1H, m), 12.07 (1H, brs)

**[0140]** Step 2 Synthesis of 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole

The same procedures as in Working Example 13 were repeated using the 3-acetyl-2-phenylindole [56, R<sup>11</sup>=COCH<sub>3</sub>] (140 mg) synthesized in aforementioned Step 1, dimethylformamide (1 ml), 60% sodium hydride (49 mg) and tert-butyl acetylchloride (0.15 ml) to yield 3-acetyl-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole [57, R<sup>11</sup>=COCH<sub>3</sub>] (107 mg, 53% yield). This was crystallized from hexane to yield white crystals (70 mg). The properties are presented below.

mp 109-111°C

IR (KBr): 3400, 3050, 2950, 1720, 1650, 1600, 1540 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.07 (2H, s), 7.32-7.49 (2H, m), 7.51-7.62 (5H, m), 7.90-8.03 (1H, m), 8.15-8.29 (1H, m).

**[0141]** Working Example 18

Step 1 Synthesis of 3-methyl-2-phenylindole

The same procedures as in Step 1 of Working Example 17 were repeated using benzene (60 ml), 2-phenylindole [35] (3.0 g), a methyl magnesium bromide THF solution (18 ml, concentration of 0.9 mol/l) and methyl iodide (7.0 ml) to yield yellow solid 3-methyl-2-phenylindole [56, R<sup>11</sup>=CH<sub>3</sub>] (1.67 g, 52% yield). A total of 1.09 g of the resulting yellow solid was recrystallized from hexane - ethyl acetate to yield gray crystalline 3-methyl-2-phenylindole [56, R<sup>11</sup>=CH<sub>3</sub>] (590 mg). The properties are presented below.

mp 77-80°C

IR (KBr): 3400, 1635, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 6.90-7.18 (2H, m), 7.20-7.82 (7H, m), 11.14 (1H, brs)

**[0142]** Step 2 Synthesis of 1-(3,3-dimethylbutyryl)-3-methyl-2-phenylindole

The same procedures as in Working Example 13 were repeated using the 3-methyl-2-phenylindole [56, R<sup>11</sup>=CH<sub>3</sub>] (581 mg) synthesized in aforementioned Step 1, dimethylformamide (3 ml), 60% sodium hydride (100 mg) and tert-butyl acetylchloride (0.35 ml) to yield yellow-brown liquid 1-(3,3-dimethylbutyryl)-3-methyl-2-phenylindole [57, R<sup>11</sup>=CH<sub>3</sub>] (340 mg, 40% yield). This was crystallized by cooling in hexane to yield pale yellow crystal. The properties are presented below.

mp 85-87°C

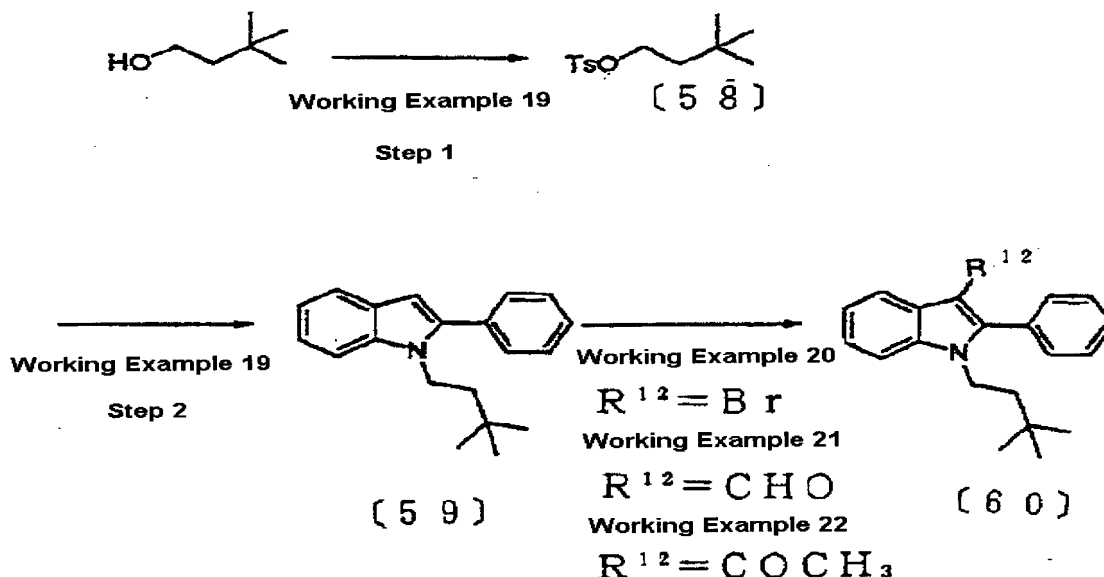
IR (KBr): 2920, 1695 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.71 (9H, s), 2.08 (2H, s), 2.17 (3H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.41-7.68 (6H, m), 8.08-8.18 (1H, m)

[0143] The steps in the synthesis of Working Example 19 as well as Working Example 20 to Working Example 22 discussed below are explained together here.

[0144]

[Twenty-eighth chemical formula]



[0145] Working Example 19 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole  
 Step 1 Synthesis of 3,3-dimethylbutyl p-toluenesulfonic acid  
 N-butyl lithium (1.72 N, in hexane, 12.5 ml) was added to a THF (50 ml) solution of 3,3-dimethyl butanol (2 g) at  $-78^{\circ}C$  and stirred for 20 minutes. A THF solution (30 ml) of p-toluene sulfonic acid chloride (3.73 g) was added, followed by stirring for 20 minutes at  $-78^{\circ}C$  and gradual return of the temperature to  $0^{\circ}C$ . Stirring for 1 hour at  $0^{\circ}C$  was followed by the addition of a brine solution (100 ml) to the reaction mixture and extraction with hexane. The solvent of the organic layer was removed under vacuum to yield colorless transparent oily 3,3-dimethylbutyl p-toluenesulfonic acid [58, Ts in the formula represents p-toluene sulfonyl] (4.96 g, 99% yield). The properties are presented below.

IR (neat): 2950, 1600, 1470, 1360, 1170  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.082 (9H, s), 1.60 (2H, t, J=7.20 Hz), 2.43 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.3 Hz)

**[0146]** Step 2 Synthesis of 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole  
The same procedures as in Working Example 1 were repeated using 2-phenylindole (2.2 g) and the 3,3-dimethylbutyl p-toluenesulfonic acid [58] synthesized in aforementioned Step 1 to yield 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [59] (1.44 g, 46% yield). The properties are presented below.  
mp 86.5-89.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83 (9H, s), 1.39-1.55 (2H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.41-7.68 (7H, m).

**[0147]** Working Example 20 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole

N-bromosuccinimide (NBS, 0.494 g) was added to a carbon tetrachloride (10 ml) solution of the 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [59] synthesized in Step 2 of Working Example 19, followed by stirring for 2 hours at room temperature. The conclusion of the reaction was followed by filtration of floating powder and removal of the filtrate solvent. The residue was refined by silica gel column chromatography (hexane), followed by recrystallization from hexane to yield white powder of 3-bromo-1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [60, R<sup>12</sup>=Br] (0.26 g, 29% yield). The properties are presented below.  
mp 89.0-90.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83 (9H, s), 1.42-1.59 (2H, m), 4.01-4.11 (2H, m), 7.15-7.40 (3H, m), 7.42-7.55 (5H, m), 7.57-7.65 (1H, m).

**[0148]** Working Example 21 1-(3,3-dimethylbutyl)-3-formyl-2-phenylindole

Phosphorus oxychloride (0.774 g) was added to N,N-dimethylformamide (DMF, 5 ml) under ice cooling, followed by the addition of a DMF (5 ml) solution of the 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [59] synthesized in Step 2 of Working Example 19. This solution was stirred for 5 minutes under ice cooling, followed by the addition of 10% potassium carbonate aqueous solution (40 ml) to the reaction mixture and chloroform extraction. Solvent from the separated organic layer was removed, followed by refining of the residue by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 10:1) and recrystallization from hexane to yield white powder of 1-(3,3-dimethylbutyl)-3-formyl-2-phenylindole [60, R<sup>12</sup>=CHO] (0.541 g, 70% yield). The properties are presented below.  
mp 115.0-118.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86 (9H, s), 1.55-1.69 (2H, m), 3.99-4.11 (2H, m), 7.28-7.60 (8H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 9.67 (1H, s).

**[0149]** Working Example 22 3-acetyl-1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole

The same procedures as in Step 1 of Working Example 5 were repeated using N,N-dimethylacetamide (2 ml), phosphorus oxychloride (0.061 g) and the 1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [59] (0.100 g) synthesized in Step 2 of Working Example 19 to yield white powder of 3-acetyl-1-(3,3-dimethylbutyl)-2-phenylindole [60, R<sup>12</sup>=COCH<sub>3</sub>] (0.028 g, 24%). The properties are presented below.

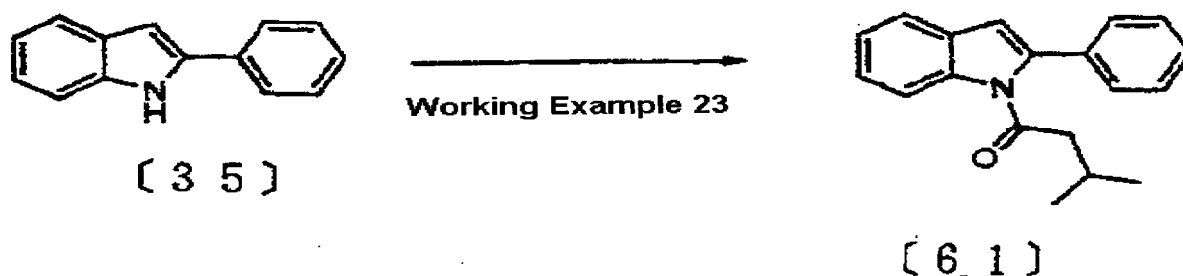
mp 121.0-122.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (9H, s), 1.49-1.62 (2H, m), 1.95 (3H, s), 3.80-3.93 (2H, m), 7.27-7.60 (8H, m), 8.43-8.58 (1H, s).

**[0150]** Working Example 23 1-isovaleryl-2-phenylindole  
The steps in the synthesis of the compound of Working Example 23 are presented below.

**[0151]**

[Twenty-ninth chemical formula]



**[0152]** 60% sodium hydride (240 mg) and 2-phenylindole [35] (1.30 g) were sequentially added to dimethylformamide (10 ml), followed by stirring for 30 minutes at room temperature, the addition of isovaleryl chloride (0.35 ml) at room temperature and stirring for 1.5 hours. That was followed by the addition of saturated sodium bicarbonate (50 ml) to the reaction mixture, ether (100 ml) extraction and washing with water (50 ml). The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was then removed to yield crude product. This was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 200:1) and then recrystallized (hexane) to yield pale green crystal of 1-isovaleryl-2-phenylindole [61] (462 mg, 58% yield). The properties are presented below.

mp 37-38°C

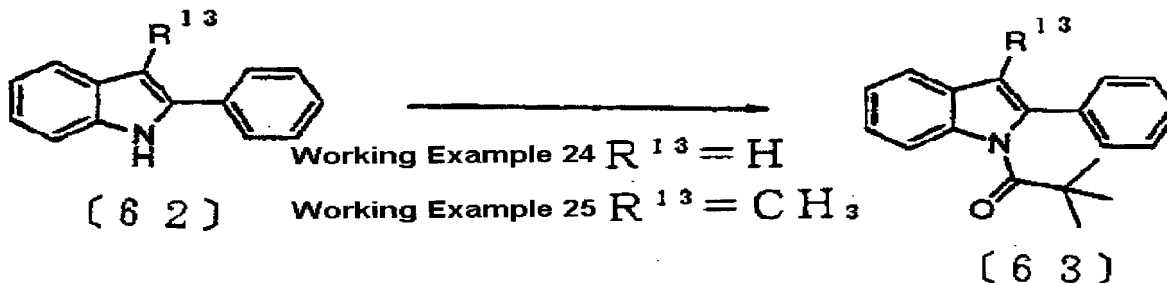
IR (KBr): 3400, 3060, 2960, 1690 cm<sup>-1</sup>

IR-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.64 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.79-2.04 (1H, m), 2.23 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 6.81 (1H, s), 7.20-7.39 (2H, m), 7.39-7.59 (5H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 8.04-8.20 (1H, m).

[0153] The steps in the synthesis of Working Example 24 and Working Example 25 discussed below are explained together here.

[0154]

[Thirtieth chemical formula]



[0155] Working Example 24 2-phenyl-1-pivaloylindole  
 2-phenylindole [[62,  $R^{13}=H$ ], identical with [35]] (1.53 g) was added to a suspension of 60% sodium hydride (400 mg) and THF (15 ml), followed by stirring for 30 minutes at room temperature and the slow dropwise addition of pivaloyl chloride (1.25 ml). Stirring for 45 minutes at room temperature was followed by the addition of the reaction mixture to saturated sodium bicarbonate (100 ml), ether (150 ml) extraction, washing of the organic layer with water (100 ml), drying (magnesium sulfate) and solvent removal. The residue was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 50:1) to yield yellow liquid of 2-phenyl-1-pivaloylindole [63,  $R^{13}=H$ ] (2.08 g, 97% yield). The properties are presented below.

IR (KBr): 3040, 2950, 2850, 1710, 1600, 1580, 1530  $cm^{-1}$   
 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (9H, s), 6.86 (1H, s), 7.10-7.58 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m).

[0156] Working Example 25 3-methyl-2-phenyl-1-pivaloylindole  
 The same procedures as in Step 2 of Working Example 17 were repeated using 60% sodium hydride (58 mg), THF (5 ml), 3-methyl-2-phenylindole [62,  $R^{13}=CH_3$ ] (300 mg) and pivaloyl chloride (0.18 ml) to yield 3-methyl-2-phenyl-1-pivaloylindole [63,  $R^{13}=CH_3$ ] (72 mg, 17% yield). This was recrystallized from hexane to yield pale yellow crystal of 3-methyl-2-phenyl-1-pivaloylindole [63,  $R^{13}=CH_3$ ] (10 mg). The properties are presented below.  
 mp 75-77°C

(KBr): 1700, 1600  $cm^{-1}$



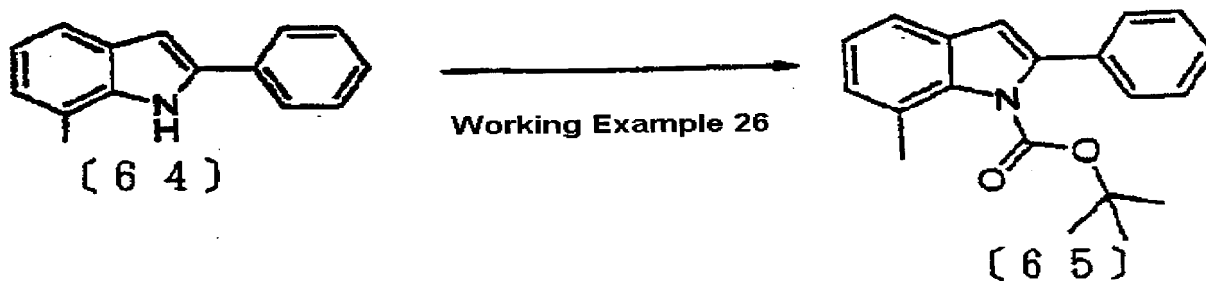
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.86 (9H, s), 2.30 (3H, s), 7.14-7.35 (3H, m), 7.38-7.70 (6H, m).

**[0157]** Working Example 26 1-tert-butyloxycarbonyl-7-methyl-2-phenylindole

The steps in the synthesis of the compound of Working Example 26 are explained below.

**[0158]**

[Thirty-first chemical formula]



**[0159]** A THF (5 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (0.211 g, 0.965 mmol) and N,N-dimethyl aminopyridine (0.059 g, 0.482 mmol) were added to a THF (5 ml) solution of 7-methyl-2-phenylindole [64] (0.200 g, 0.965 mmol), followed by stirring for 15 hours at room temperature. That was followed by the addition of di-tert-butyl dicarbonate (0.211 g, 0.965 mmol) and N,N-dimethyl aminopyridine (0.059 g, 0.482 mmol) and stirring for 5 hours at room temperature. The conclusion of the reaction was followed by removal of solvent from the reaction mixture and refining of the residue by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 20:1) to yield white powder of 1-tert-butyloxycarbonyl-7-methyl-2-phenylindole [65] (0.094 g, 32% yield).

mp 88.5-89.5°C

(KBr): 2950, 1730, 1225, 1145, 1120 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (9H, s), 2.54 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.15 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.55-7.30 (5H, m).

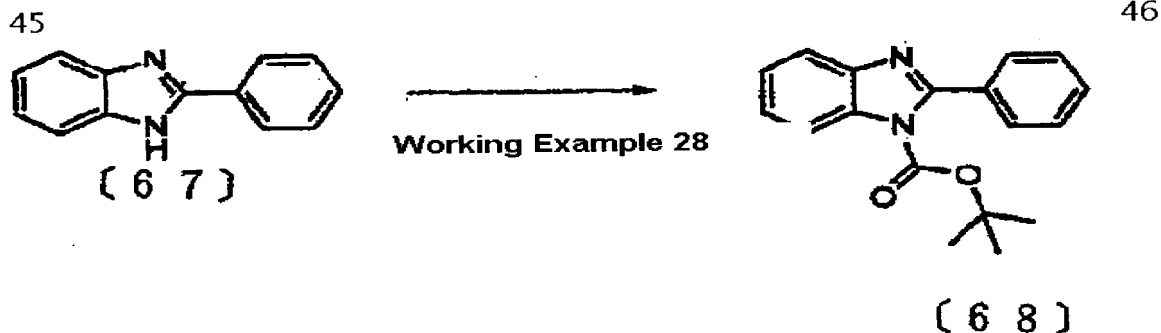
**[0160]** Working Example 27 1,3-bis-(3,3-dimethylbutyryl)-2-phenylindole

The steps in the synthesis of the compound of Working Example 27 are explained below.

**[0161]**

[Thirty-second chemical formula]





**[0165]** The same procedures as in Working Example 1 were repeated using 2-phenylbenzimidazole [67] (1 g), 60% sodium hydride (0.21 g), and di-tert-butyl dicarbonate (1.12 g) to yield brown viscous oily 1-tert-butyloxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole [68] (1.35 g, 89%). The properties are presented below.

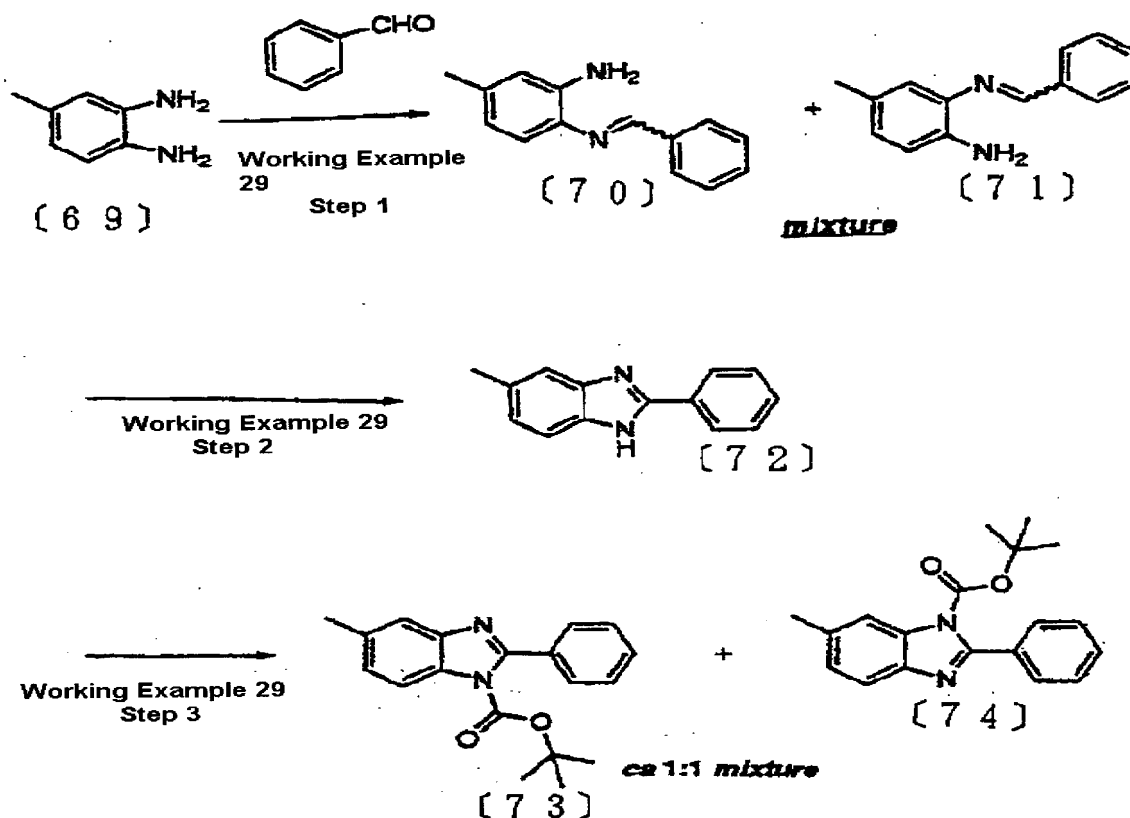
IR (KBr): 1737, 775, 765, 748, 695  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 7.32-7.42 (2H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.74-7.84 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m).

**[0166]** Working Example 29 1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylbenzo[d]imidazole and 1-tert-butyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylbenzo[d]imidazole

The steps in the synthesis of the compound of Working Example 29 are explained below.

**[0167]**

[Thirty-fourth chemical formula]



**[0168]** Step 1 Synthesis of 2-amino-4-methyl-N-benzylideneaniline and 2-amino-5-methyl-N-benzylideneaniline  
 Tolyene-3,4-diamine [69] (7.330 g, 60 mmol) was added to an ethanol (120 ml) solution of benzaldehyde (6.367 g, 60 mmol), followed by heated reflux for 5 hours. Conclusion of the reaction was followed by solvent removal to yield a reddish-brown oily mixture of isomers of 2-amino-4-methyl-N-benzylideneaniline [70] and 2-amino-5-methyl-N-benzylideneaniline [71] (13.424 g). The properties are presented below.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.46 (1H, s), 7.78-7.95 (2H, m), 7.2-7.6 (3H, m), 2.24 (3H, s).

**[0169]** Step 2 Synthesis of 5(6)-methyl-2-phenylbenzo [d]imidazole

Lead tetracetate (26.603 g, 60 mmol) was added under ice cooling to a chloroform (180 ml) solution of a mixture of 2-amino-4-

methyl-N-benzylideneaniline [70] and 2-amino-5-methyl-N-benzylideneaniline [71] (13.424 g) prepared in aforementioned Step 1, followed by stirring for 15 hours at room temperature. Conclusion of the reaction was followed by filtration of insoluble material, the addition of 10% potassium carbonate solution to the filtrate and chloroform extraction. Solvent was removed from the organic layer and the residue was refined by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 3:1) and recrystallization (methanol - ether - hexane) to yield 5(6)-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole [72] (6.615 g, 53% aggregate yield from compound [69]). The properties are presented below.  
mp. 230°C (decomposition)

IR (KBr): 1450, 1400, 1308, 700  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=8.2$ , 1.0 Hz), 7.09 (1H, brs), 7.39 (1H, td, brs), 7.35-7.62 (4H, m), 8.00-8.19 (2H, m).

**[0170]** Step 3 Synthesis of 1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole and 1-tert-butyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole

The 5(6)-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole [72] (6.0g, 28.810 mmol) prepared in aforementioned Step 2 was added to a DMF (80 ml) suspension of 60% sodium hydride (1.267 g, 31.691 mmol), followed by stirring for 30 minutes. A DMF (20 ml) solution of di-tert-butyl dicarbonate (6.917 g, 31.691 mmol) was added to this, followed by stirring for 2 hours at room temperature. Conclusion of the reaction was followed by the addition of the reaction mixture to ice water and chloroform extraction. Solvent was removed from the organic layer, followed by refining by silica gel column chromatography (hexane: ethyl acetate = 4:1) to yield a mixture of 1-tert-butyloxycarbonyl-5-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole [73] and 1-tert-butyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylbenzo [d] imidazole [74] ca.1:1 mixture, 8.724 g, 98% yield). The IR and NMR of the mixture are presented below.  
IR (KBr): 2920, 1730, 1475, 1340, 1220, 1140, 1055, 845, 810, 775, 695  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38, 1.40 (total 9H, each s), 2.49, 2.53 (total 3H, each s), 7.36-7.25 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.55-7.65 (2.5H, m), 7.66 (0.5H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.88 (0.5H, s), 7.90 (0.5H, d,  $J=8.4$  Hz).

**[0171]** Test Example 1 Measurement of interleukin 8 antagonist activity

Based on experimental results using human neutrocyte [ $^{125}\text{I}$ ] IL-8, the affinity of the compound pursuant to the present invention to IL-8 receptors was examined by the following method. Neutrocytes isolated from peripheral human blood were suspended at  $4 \times 10^5$  cell/mL in a PBS<sup>-</sup> solution containing 0.1% bovine serum albumin.

[ $^{125}\text{I}$ ] IL-8 (final concentration: 0.25 nM) and 5  $\mu\text{L}$  of a DMSO solution of the compound derived in each working example

presented in Table 1 below (final concentration: 30  $\mu$ M) were mixed in 100  $\mu$ L of this neutrocyte suspension and then reacted for 1 hour at 4°C, followed by the addition of 750  $\mu$ L of a PBS<sup>+</sup> solution containing 0.1% bovine serum albumin. The quantity of [<sup>125</sup>I] IL-8 bonded to neutrocytes was determined by measuring the radioactivity of the precipitate derived through centrifugal separation of this solution. The amount of nonspecific binding of [<sup>125</sup>I] IL-8 to neutrocytes (amount of [<sup>125</sup>I] IL-8 bound other than to IL-8 receptors of neutrocytes) was determined by adding 10  $\mu$ L of 1  $\mu$ M IL-8 to the neutrocyte suspension instead of the compound pursuant to the present invention in aforementioned procedure. The amount of specific binding of [<sup>125</sup>I] IL-8 to neutrocytes was determined by subtracting the amount of nonspecific binding from the total amount of binding. Table 1 presents the inhibition rate to specific binding of IL-8 and neutrocytes at 30  $\mu$ M levels of each compound pursuant to the present invention.

**[0172]**

[Table 1]

Compound of the Working Example	Inhibition rate (% , 30 $\mu$ M)
1	63.4
3	86.7
6	39.6
8	28.5
9	65.6
13	80.0
17	78.4
19	58.4

**[0173]** The results of examining the inhibition of human neutrocyte elastase release by each compound in accordance with the method of Peveri et al. [J. Exp. Med., 167, p. 1547-1559 (1988)] revealed, for example, that the compound of Working Example 3 inhibited neutrocyte elastase release by 3 nM IL-8. Accordingly, the compound pursuant to the present invention was confirmed to be an IL-8 antagonist.

**[0174]**

Drug Product Example 1 Tablets

1) Compound [1] (or salts thereof)	10.0 mg
2) Fine powder No. 209 for stamping (Fuji Chemical Co., Ltd.)	46.6 mg
Sodium metasilicate aluminate	20 wt%

Corn starch	30 wt%
Lactose	50 wt%
3) Crystalline cellulose	24.0 mg
4) Carboxymethyl cellulose-calcium	4.0 mg
5) Magnesium stearate	0.4 mg

**[0175]** Constituents 1), 3), and 4) were passed through a 10-mesh sieve. 1), 3), 4), 2) were then dried in order to lower the moisture content, followed by mixture using a mixer at aforementioned weight proportions. A uniform mixture was formed, followed by the addition of 5) mixture for a short period (30 seconds). The mixed powder was stamped into tablets (pestle: 6.3 mm  $\phi$ , 6.0 mmR) to complete tablets of 8.5 mg each .

**[0176]** The tablets may be coated with a common gastrosoluble film coating (for example, polyvinylacetal diethylamino acetate) or food coloring as required.

**[0177]**

Drug Product Example 2 Capsules

1) Compound [1] (or salts thereof)	50 g
2) Lactose	935 mg
3) Magnesium stearate	15 g

Aforementioned constituents were weighed out and uniformly mixed, followed by packing of 200 mg of the mixed powder in hard gelatin capsules.

**[0178]**

Drug Product Example 3 Injection

1) Compound [1] (or salts thereof)	5 mg
2) Sucrose	100 mg
3) Physiological saline solution	10 mL

Aforementioned mixed solution was filtered through a membrane filter, followed by sterile filtration, after which the filtrate was injected into sterile vials that were charged with nitrogen gas sealed for use as intravenous injections.



特開平9-169729

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

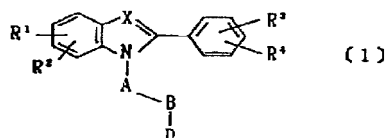
(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08			C 0 7 D 209/08	
A 6 1 K 31/40	ABN		A 6 1 K 31/40	ABN
	ACD			ACD
	ACV			ACV
	AED			AED
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 26 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-349371	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成7年(1995)12月19日	(72) 発明者	竹本 忠弘 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72) 発明者	坂下 弘 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72) 発明者	武田 晋二 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式〔1〕



[式中、Aはアルキレン基またはC=O、Bはアルキレン基、Oまたは直接結合、Dは置換されていてもよい分岐状アルキル基、Xは

す] で表される化合物を有効成分として含有する非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤。

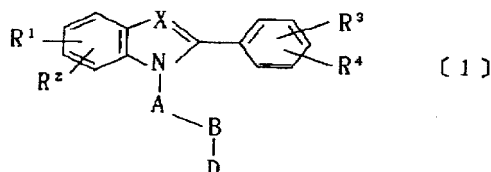
【効果】 非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤を提供できる。

(式中、R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基などを表す) またはN、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、H、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基など、R<sup>3</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシル基など、R<sup>4</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基またはアルコキシル基を示す

【特許請求の範囲】

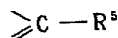
【請求項1】 一般式〔1〕

【化1】



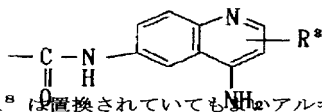
〔式中、Aはアルキレン基またはC=Oを、Bはアルキレン基、Oまたは直接結合を、Dは置換されていてもよい分岐状アルキル基を、Xは

【化2】



〔式中、R<sup>5</sup> はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、ホルミル基またはアシル基を表す) またはNを、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は同一または異なって、それぞれH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラール基、アルコキシ基またはCF<sub>3</sub>を、R<sup>3</sup> はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>〔式中、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は同一または異なって、それぞれH、置換されていてもよいアルキル基または

【化3】



〔式中、R<sup>8</sup> は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す) を表す]、またはグアニジル基を、R<sup>9</sup> はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基またはアルコキシ基を表す]で表される化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤。

【請求項2】 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール、1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチル)-5-メチル-2-フェニルインドールおよび3-アセチル-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドールからなる群から選択される化合物またはその薬理学上許容される塩。

【請求項3】 請求項2記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する非ペプチド型

インターロイキン8拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤に関する。

【0002】

【従来技術】 外傷や感染、虚血後灌流、アレルギー、自己免疫疾患等では、組織傷害に伴う生体反応として炎症が惹起されるが、炎症局所では種々の炎症因子が産生され、血管拡張とともに血管透過性が亢進し、末梢白血球の浸潤が観察される。白血球の炎症局所への浸潤は、

1) 白血球の血管内皮細胞への付着、2) 血管内皮細胞間隙の通過、3) 基底膜の破壊、4) 血管外遊出、5) 組織での遊走などの過程を経るが、これら白血球の動きを引き起こす因子として、炎症局所から産生されるロイコトリエンB<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)、捕体成分のC5a、血小板活性化因子(PAF)、細菌由来物質であるフォルミルペプチド(FMLP)等の白血球走化性因子(leukocyte chemotactic factor: LCF)が中心的な役割を果たしていると考えられており、これらLCFを制御することによる炎症性疾患の処置について種々のアプローチがなされている。近年エンドトキシン(LPS)で刺激した単球の培養上清からインターロイキン8(以下、IL-8という)が新たな白血球走化性因子として単離、精製され、さらにそのcDNAのクローニングがなされた(松島ら、Medical Immunology, 18, 9-16 1989)。IL-8は、99アミノ酸からなり、シグナルペプチドを含むN末端部分が切除された後、72アミノ酸からなる成熟型IL-8となって産生される(松島ら、J. Exp. Med., 167, 1883-1893, 1988)。IL-8の好中球に対する作用は、in vitroでは、走化作用の他に、lysosome酵素の放出(Schroeder et al., J. Immunol., 139, 3474, 1987)、LTB<sub>4</sub>の産生誘導(Schroeder et al., J. Exp. Med., 170, 847, 1989)などが、またin vivoにおいても、局所投与では好中球浸潤(Larsen, et al., Science, 243, 1464, 1989)、腹腔内および静脈内投与ではneutrophiliaを引き起こすことが知られている(Van Damme et al., J. Exp. Med., 167, 1364, 1988)。また、リウマチ関節炎、虚血性灌流傷害、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)、腎炎等の炎症性疾患の際には、IL-8の血中濃度が上昇することが報告されている(松島ら、Medical Immunology, 22, 699-708, 1991)。かかる事実に基づき、IL-8を制御することにより好中球浸潤を抑制し、好中球による組織傷害を防御するという試みがなされており、その1つとしてIL-8が好中球等に存在するその受容体に結合するのを阻害するIL-8拮抗剤が既に報告されている(林ら、J. Immunol., 154, p814-824, 1995)。しかし、この報告におけるIL-8拮抗剤はペプチド型であり、投与経路等に制限がある。一方、特開平3-44370号公報及び特開平3-271

288号公報には本発明における一般式〔1〕で表される化合物の一部が記載されている。しかし、特開平3-44370号公報においては、皮膚障害治療の為の局所用薬剤として開示されているに過ぎず、特開平3-271288号公報においては、循環器系疾患の治療に有用な化合物を合成するための中間体として開示されているに過ぎない。

【0003】

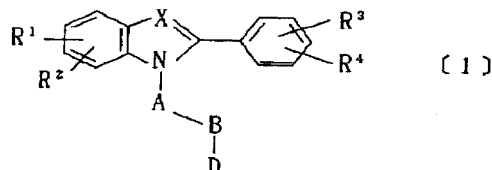
【発明が解決しようとする課題】本発明は、経口投与可能な非ペプチド型IL-8拮抗薬の開発を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の非ペプチド型IL-8拮抗剤は、一般式〔1〕

【0005】

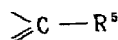
【化4】



〔式中、Aはアルキレン基またはC=Oを、Bはアルキレン基、Oまたは直接結合を、Dは置換されていてもよい分岐状アルキル基を、Xは

【0006】

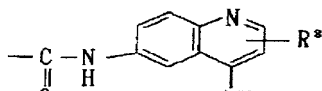
【化5】



〔式中、R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、ホルミル基またはアシル基を表す）またはNを、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基またはCF<sub>3</sub>を、R<sup>3</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>〔式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれH、置換されていてもよいアルキル基または

【0007】

【化6】



〔式中、R<sup>8</sup>は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す〕を表す〕、またはグアニジル基を、R<sup>4</sup>はH、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル基またはアルコキシ基を表す〕で

表される化合物またはその薬理學上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする。

【0008】また、本発明はIL-8拮抗剤として用いられ得る新規化合物に関し、すなわち、1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール、1-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドールおよび3-アセチル-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドールまたはその薬理學上許容される塩に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン等の炭素数1~4の直鎖または分岐状のものが挙げられる。

【0010】分岐状アルキル基としては、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル等の炭素数3~6の分岐状のアルキル基が挙げられる。当該分岐状アルキル基は水酸基、アミノ基、ハロゲン等で置換されていてもよい。

【0011】アルキル基としてはメチル、エチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ヘキシル等の炭素数1~6の直鎖または分岐状のものが挙げられる。当該アルキル基は水酸基、アミノ基、ハロゲン等で置換されていてもよい。

【0012】アシル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数2~6の直鎖または分岐状のものが挙げられる。

【0013】アリール基としては、フェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8~10個の環原子を有し、少なくとも1つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル）等が挙げられる。当該アリール基は水酸基、アミノ基、ハロゲン等で置換されていてもよい。

【0014】アラルキル基としては、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は炭素数1~3の直鎖でも分岐状でもよく、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。当該アラルキル基は水酸基、アミノ基、ハロゲン等で置換されていてもよい。

【0015】アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等の炭素数1~4の直鎖または分岐状のものが挙げられる。

【0016】アルコキシカルボニル基としては、メトキ

シカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等アルコキシ部分の炭素数が1～4の直鎖または分岐状のものが挙げられる。

【0017】ハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

【0018】以下に列挙する化合物またはその薬理学的に許容される塩は、本発明における非ペプチド型ⅠL-8拮抗剤の有効成分として特に好ましいものであり、かつ新規な化合物である。当該新規化合物としては、1-*tert*-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-*tert*-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール、1-*tert*-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール、1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール、3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチル)-5-メチル-2-フェニルインドールおよび3-アセチル-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドールが挙げられる。

【0019】本発明においては、一般式〔1〕で表される化合物〔以下、化合物〔1〕ともいう〕が有する不斉炭素に基づく全ての光学異性体をも含む。これらは自体公知の手法により個々に分離することができる。

【0020】化合物〔1〕の薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムとの塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、アルミニウム

塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩（例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩）、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸との塩）、有機酸付加塩（例えば、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

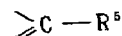
【0021】本発明の非ペプチド型ⅠL-8拮抗剤に含有される一般式〔1〕で表される化合物は、以下の製法により製造することができる。

製法1 インドール化合物の合成

〔一般式〔1〕において、Xが、

【0022】

〔化7〕

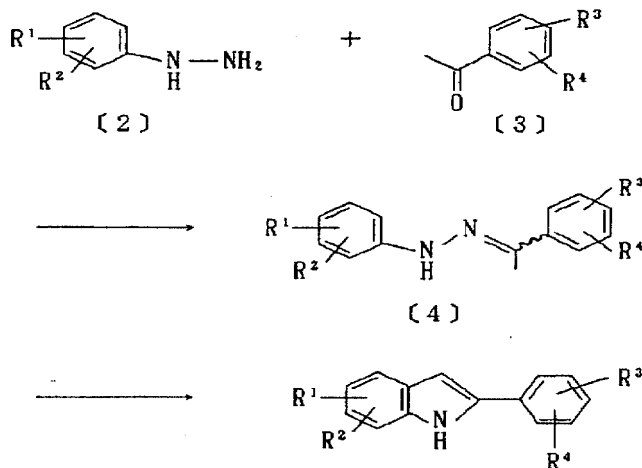


【0023】（式中 $\text{R}^5$ は前記と同義）である化合物]

【0024】工程1 2-フェニルインドール骨格の合成

【0025】

〔化8〕



【0026】（式中の各記号は前記と同義）

【0027】式〔5〕で表される2-フェニルインドール骨格は、公知であるフィッシャーインドール合成法により合成することができる。すなわち、式〔2〕で表されるフェニルヒドラジン誘導体（またはその塩）を式

〔3〕（ $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は前記と同義）またはグアニジル基である化合物は、後述の如く、 $\text{R}^3$ が当該置換基に置換し得

る基（例えばニトロ基）の状態では 2-フェニルインドール骨格〔5〕を形成し、その後当該置換基に置換することが好ましい。フェニルヒドラジン誘導体〔2〕（またはその塩）と、アセトフェノン誘導体〔3〕との反応は、通常適当な溶媒中で、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類の中で行うことができる。

【0028】反応温度は、一般には室温から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）であり、反応は通常数分から24時間程度で終わらせることができる。また、上記反応は、硫酸等の酸触媒の存在下で行うこともできる。また、上記反応は、必要に応じてDean-Stark脱水装置を用い、生成する水を除去しながら行ってもよい。

【0029】上記反応において生成したフェニルヒドラゾン誘導体〔4〕は、そのまま、あるいは常法に従って一旦反応混合物から分離した後、環化反応に付し、2-



〔5〕

【0032】（式中の各記号は前記と同義）

【0033】工程2-1 有機金属化合物を用いる方法（R<sup>5</sup>が置換されているもよいアルキル基またはアシル基の場合）

2-フェニルインドール誘導体〔5〕へのR<sup>5</sup>の導入は、2-フェニルインドール誘導体〔5〕に塩基を作用させることにより生成するアニオンを利用して行うことができる。塩基としては、ブチリチウムのようなアルキルリチウム類、臭化メチルマグネシウムのようなグリニャール試薬類等の有機金属化合物が用いられる。これらの試薬により生成したアニオンにアルキル化試薬またはアシル化試薬を反応させることにより、化合物〔6〕

（R<sup>5</sup>は置換されているもよいアルキル基またはアシル基）を得ることができる。

【0034】具体的には、2-フェニルインドール誘導体〔5〕を、適当な溶媒、例えば、THFのようなエーテル類、ベンゼンのような炭化水素類等（好ましくは無水溶媒が用いられる）の中で、ブチリチウムのようなアルキルリチウム類、臭化メチルマグネシウムのようなグリニャール試薬等の有機金属化合物で処理することにより、2-フェニルインドール誘導体〔5〕のアニオンを生成することができる。反応温度は、-78℃から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）であり、反応は通常数時間から24時間程度で終わらせることができる。

フェニルインドール誘導体〔5〕を得ることができる。フェニルヒドラゾン誘導体〔4〕の環化は、無溶媒で、または適当な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、あるいは酢酸等（環化反応に用いられる溶媒は、用いられる酸触媒の種類によって適宜選択されるが、好ましくは無水溶媒が用いられる）の中で、フェニルヒドラゾン誘導体〔4〕をポリリン酸またはその有機エステル、または四塩化錫、塩化亜鉛等のルイス酸で処理するか、あるいは酸性アルコール溶媒で処理することにより行うことができる。フェニルヒドラゾン誘導体〔4〕の環化における反応温度は一般には室温から反応混合物の還流が可能な温度（200℃程度）であり、反応は通常数分から24時間程度で終わらせることができる。

【0030】工程2 2-フェニルインドール骨格へのR<sup>5</sup>の導入反応

【0031】

〔化9〕

〔6〕

【0035】上記反応により、2-フェニルインドール誘導体〔5〕のアニオンが生成し、通常、それを単離することなく、R<sup>5</sup>の導入反応に付す。すなわち、適当な溶媒中で生成した2-フェニルインドール誘導体〔5〕のアニオンの溶液に、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルのようなハロゲン化アルキル類、メタンスルホン酸メチル、p-トルエンスルホン酸エチルのようなスルホン酸エステル類等のアルキル化試薬、あるいは、塩化アセチル、塩化プロピオニルのようなハロゲン化アシル等のアシル化試薬を作用させることにより、化合物〔6〕を得る。反応温度は、一般には-20℃から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）であり、反応時間は通常数分から24時間程度である。

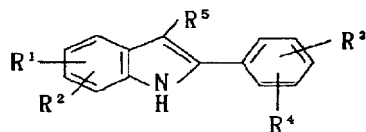
【0036】工程2-2 ビルスマイヤー反応による方法（R<sup>5</sup>がホルミル基またはアシル基の場合）

2-フェニルインドール誘導体〔5〕へのR<sup>5</sup>の導入は、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドのような三級アミド化合物と、オキシ塩化リンのようなリン化合物との反応により生成するビルスマイヤー試薬を、作用させることにより、行うことができる。

【0037】具体的には、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドのような三級アミド化合物とオキシ塩化リン等のリン化合物とを、無溶媒、あるいは、適当な溶媒中で、例えば塩化メチレン、クロ

ロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、THFのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類等（好ましくは無水溶媒）の中で、一般に0℃から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）で、数分から数時間反応させた後、反応混合物中に2-フェニルインドール誘導体〔5〕を加え、さらに数分から数時間反応させる。反応終了後、反応溶液を水酸化ナトリウム水溶液等でアルカリ処理することにより、化合物〔6〕（R<sup>5</sup>はホルミル基またはアシル基）を得ることができる。

【0038】工程2-3 R<sup>5</sup>がハロゲンの場合  
R<sup>5</sup>がハロゲンである場合は、2-フェニルインドール誘導体〔5〕に、N-クロロスクシンイミド、塩化スル



〔6〕

【0041】（式中の各記号は前記と同義）

【0042】工程2で得られた化合物〔6〕のN原子への置換基の導入は、化合物〔6〕に塩基を作用させることにより生成するアニオンを利用して行うことができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等が用いられる。これらの試薬により生成したアニオンに、二炭酸ジ-tert-ブチル等のアルコキシカルボニル化剤を反応させることにより、化合物〔7〕を得ることができる。

【0043】具体的には、化合物〔6〕を、例えばTHF、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中で、水酸化ナトリウム等の塩基で処理することにより、化合物〔6〕のアニオンを生成することができる。反応温度は0℃から100℃であり、反応時間は数分から数時間である。

【0044】上記反応により、化合物〔6〕のアニオンが生成し、通常これを単離することなく、置換基導入反

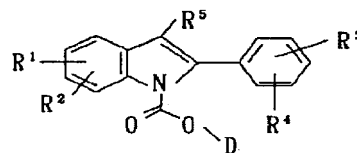
フリル、次亜塩素酸ナトリウム、塩素等の塩素化剤、あるいは、N-ブロモスクシンイミド、臭素等の臭素化剤を、四塩化炭素、塩化メチレン等の適当な溶媒中で作用させることにより、化合物〔6〕を得ることができる。反応温度は一般に0℃から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）で、反応時間は数分から48時間程度である。

【0039】工程3 2-フェニルインドール骨格のN原子への置換基（-A-B-D）の導入

工程3-1 AがCO、BがOの化合物

【0040】

【化10】



〔7〕

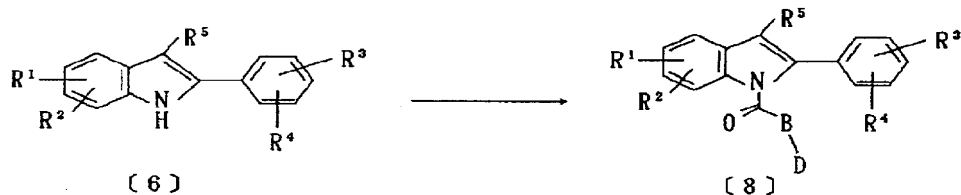
応に付す。すなわち、適当な溶媒中で、生成した化合物〔6〕のアニオンの溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル、クロロ炭酸イソプロピルのようなアルコキシカルボニル化剤を反応させることにより、化合物〔7〕が得られる。反応温度は一般には0℃から反応混合物の還流が可能な温度（120℃程度）であり、反応時間は通常数分から24時間である。

【0045】上記反応は、N,N-ジメチルアミノピリジン（DMAP）等の触媒を添加して行うこともできる。その場合、化合物〔6〕のアニオンを生成させることなく、直接化合物〔6〕をアルコキシカルボニル化剤で処理して、化合物〔7〕を得ることもできる。

【0046】工程3-2 AがCO、Bがアルキレン基の化合物、またはAがCO、Bが直接結合の化合物

【0047】

【化11】



【0048】（式中の各記号は前記と同義）

【0049】工程3-1におけるアルコキシカルボニル化剤の代わりに、3, 3-ジメチルブチリルクロリド、ピバロイルクロリド、イソバレリルクロリドのようなハロゲン化アシル等のアシル化剤を用いることにより、化合物[6]から化合物[8]または[9]が得られる。反応条件等は工程3-1と同様である。

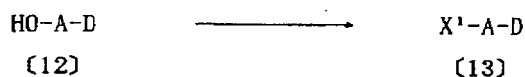
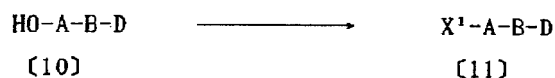
【0050】工程3-3 AおよびBがアルキレン基の

化合物、またはAがアルキレン基、Bが直接結合の化合物

まず、化合物[6]から該化合物を得るために必要な下記化合物、 $X^1-A-B-D$  [11] および  $X^1-A-D$  [13] を得る方法について説明する。

【0051】

【化12】



【0052】（式中、 $X^1$  は脱離基を表し、その他の記号は前記と同義）

【0053】 $X^1$  で表される脱離基としては、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、p-トルエンスルホンオキシ基、メタンスルホンオキシ基等が挙げられる。 $X^1$  がハロゲン原子である化合物[11]あるいは[13]は、常法に従って、アルコール[10]あるいは[12]を、ハロゲン化リン、ホスホン酸トリフェニルハロゲン化アルキル、スルホンハロゲン化ニド、ハロゲン化チオニルのようなハロゲン化剤で処理することにより得られる。また、 $X^1$  がp-トルエンスルホンオキシ

基、メタンスルホンオキシ基である化合物[11]

あるいは[13]は、アルコール[10]、[12]

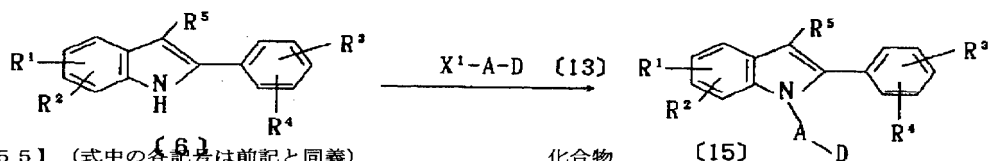
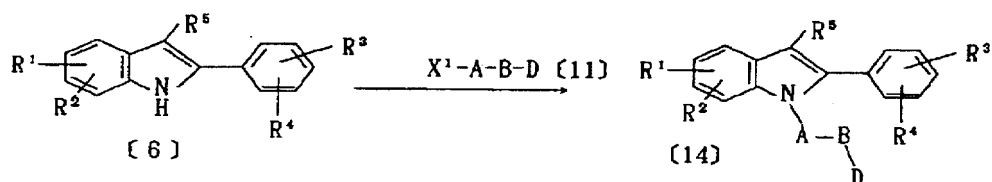
を、ブチルリチウムのような塩基を用いて前処理を行うか、あるいはピリジン、トリエチルアミンのような塩基の共存下で、p-トルエンスルホン酸クロリド、メタンスルホン酸クロリドのようなスルホン酸クロリドで、常法に従い処理することにより得られる。得られた化合物

[11]、[13]を用いて、下記化合物[14]、

[15]を得る。

【0054】

【化13】



【0055】 (式中の各記号は前記と同義)

【0056】工程3-1におけるアルコキシカルボニル化剤の代わりに、上記反応で得たハロゲン化合物あるいはスルホン酸エステル化合物【11】、【13】を用いる。反応条件等は、工程3-1と同様である。

【0057】工程3-4 Aがアルキレン基、BがOの

化合物

まず、化合物【6】から該化合物を得るために必要な下記化合物： $\text{X}^2\text{-A-O-D}$ 【17】を得る方法について説明する。

【0058】

【化14】

HO-D

$\text{X}^2\text{-A-O-D}$

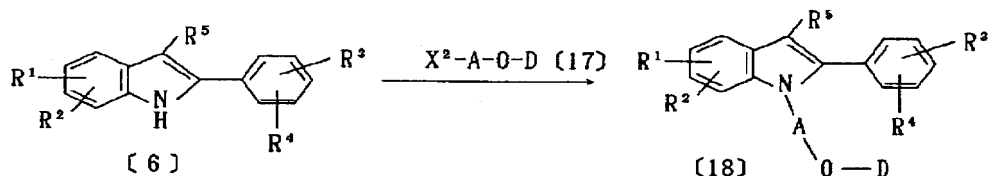
【0059】 (式中、 $\text{X}^2$  はハロゲンを表し、他の記号は前記と同義)

【0060】化合物【17】のAがメチレン基である場合は、常法に従いアルコール【16】をホルムアルデヒドとハロゲン化水素で処理することにより得られる。化合物【17】のAが $(\text{CH}_2)_n$  (nは2以上の整数)である化合物も、常法に従いアルコール【16】を金属ナトリウム等で処理し、アルコキシドにした後、あるいは

はトリエチルアミン等の存在下で、過剰量の1, 2-ジプロモエタン、1, 3-ジプロモプロパン等の $\alpha, \omega$ -ジハロゲンアルカン $\text{X}^2\text{-A-X}^2$ と反応させることにより得られる。次いで、得られた化合物【17】を化合物【6】と反応させる。

【0061】

【化15】



【0062】 (式中の各記号は前記と同義)

【0063】工程3-1におけるアルコキシカルボニル化剤の代わりに、上記反応で得たハロゲンアルキルエーテル化合物【17】を用いることにより、化合物【6】から化合物【18】が得られる。反応条件等は、工程3-1と同様である。

【0064】なお、工程2と工程3とはそれぞれ独立であり、上述の如く工程2により $\text{R}^5$ を導入した後、工程3により $\text{-A-B-D}$ を導入してもよく、あるいは、工

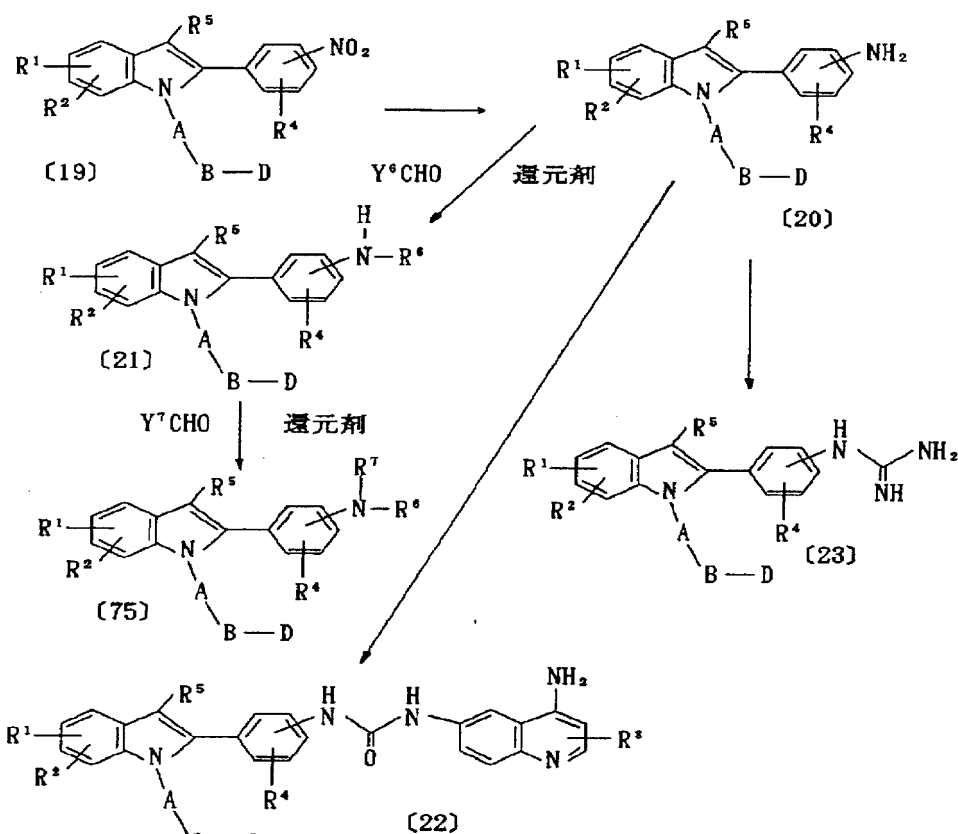
程3により $\text{-A-B-D}$ の導入をした後工程2により $\text{R}^5$ を導入してもよく、さらに $\text{R}^5$ と $\text{-A-B-D}$ が同一の場合には、 $\text{R}^5$ と $\text{-A-B-D}$ を同時に導入することもできる。

【0065】工程4  $\text{R}^3$ が $\text{-NR}^6\text{R}^7$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は前記と同義) またはグアニジル基の場合

【0066】

【化16】





【0067】(式中の各記号は前記と同義)

【0068】 $\text{R}^3$  が  $-\text{NR}^6$   $\text{R}^7$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  は前記と同義) またはグアニジル基である化合物は、 $\text{R}^3$  がニトロ基である化合物〔19〕から、以下に例示されるような手法で、目的とする基に変換することができる。

【0069】工程4-1  $\text{R}^3$  が  $-\text{NR}^6$   $\text{R}^7$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  の双方がH) である化合物〔20〕

まず、ニトロ基をアミノ基に変換する。これはニトロ化合物〔19〕を、メタノール、エタノール等の溶媒中であるいはこれらの混合溶媒中で、1～50wt%の10%パラジウム炭素等を触媒として、水素雰囲気下、0℃から室温で数分～48時間程度反応させることにより行うことができる。

【0070】工程4-2  $\text{R}^3$  が  $-\text{NR}^6$   $\text{R}^7$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  の一方または双方が置換されていてもよいアルキル基) である化合物〔21〕および〔75〕

$\text{R}^3$  が  $-\text{NR}^6$   $\text{R}^7$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  の一方または双方が置換されていてもよいアルキル基) である化合物〔21〕

および〔75〕は、以下のようにして合成することができる。

【0071】i)  $\text{R}^6$  が置換されていてもよいアルキル基、 $\text{R}^7$  がHである化合物〔21〕は、上記工程4-1で得られたアミノ化合物〔20〕をメタノール等の溶媒中で、ナトリウムシアノボロヒドリド  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  等の還元剤の存在下で、あるいはパラジウム炭素、ラネーニッケル等を触媒として水素雰囲気下で、アルデヒド  $\text{Y}^6\text{CHO}$  ( $\text{Y}^6$  は  $\text{R}^6$  より炭素数が1少ない置換されていてもよいアルキル基を表す。 $\text{R}^6$  の炭素数が1の場合、 $\text{Y}^6$  はHである。) と反応させることにより得ることができる。反応温度は0℃～150℃程度であり、反応時間は1時間～48時間程度である。

【0072】ii)  $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が置換されていてもよいアルキル基である化合物〔75〕は、上記i) で得られた化合物〔21〕と、アルデヒド  $\text{Y}^7\text{CHO}$  ( $\text{Y}^7$  は  $\text{R}^7$  より炭素数が1少ない置換されていてもよいアルキル基を表す。 $\text{R}^7$  の炭素数が1の場合、 $\text{Y}^7$  はHであ

る。)とを上記 i) と同様に反応させることにより合成することができる。

【0073】工程4-3  $R^3$  が6-(4-アミノキノリル)ウレイドである化合物〔22〕

$R^3$  が6-(4-アミノキノリル)ウレイドである化合物〔22〕は、以下のようにして合成することができる。まず、工程4-1で得られたアミノ化合物〔20〕と、トリホスゲン、N,N-カルボニルジイミダゾール等のカルボニル化剤とを、塩化メチレン等の溶媒中で、必要であればトリエチルアミン等の塩基の存在下で、0℃から反応混合物の還流が可能な温度(160℃程度)にて数分から24時間程度反応させる。その後、そのまま、あるいは常法に従って反応混合物からイソシアネート体を分離したのち、該イソシアネート体と、4,6-ジアミノキノリン化合物(Pratt et al., J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065.)とを、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、0℃から反応混合物の還流が可能な温度(160℃程度)にて数分から24時間程度反応させることにより得ることができる。

【0074】工程4-4  $R^3$  がグアニジル基である化

合物〔23〕

$R^3$  がグアニジル基である化合物〔23〕は、工程4-1で得られたアミノ化合物〔20〕を、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、シアナミド、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン硝酸塩等のグアニジル化剤と、必要であればトリエチルアミン等の塩基の存在下で反応させることにより、得ることができる。反応温度は0℃~120℃程度であり、反応時間は1時間~48時間程度である。

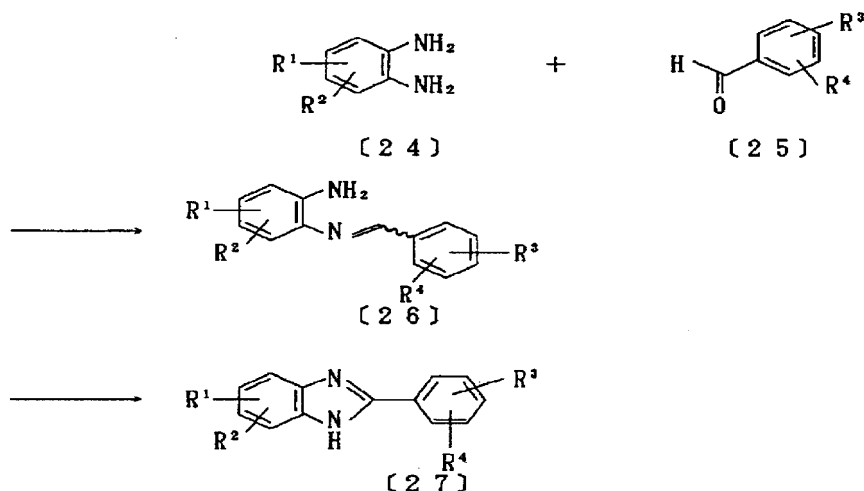
【0075】なお、アルキル基等への各種置換基の導入は適当な工程段階において、常法に従って(例えばN-ブロモスクシンイミドのようなハロゲン化剤を用いてハロゲン化した後、各種置換基に変換する方法)行うことができる。

【0076】製法2 ベンゾイミダゾール化合物の合成(一般式〔1〕において、XがNである化合物)

【0077】工程1 2-フェニルベンゾイミダゾール骨格の合成

【0078】

【化17】



【0079】(式中の各記号は前記と同義)

【0080】2-フェニルベンゾイミダゾール骨格〔27〕は、オルトフェニレンジアミン化合物〔24〕とベンズアルデヒド化合物〔25〕とを反応させ、得られる Schiff 塩基化合物〔26〕を環化させることによって合成される。尚、 $R^3$  が $-NR^6R^7$  ( $R^6$ 、 $R^7$  は前記と同義)、グアニジル基である化合物は、後述の如く、 $R^3$  が当該置換基に置換しうる基(例えばニトロ基)の状態では2-フェニルベンゾイミダゾール骨格〔27〕を形成し、その後当該置換基に変換することが好ましい。

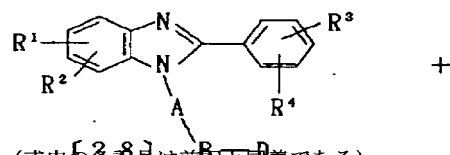
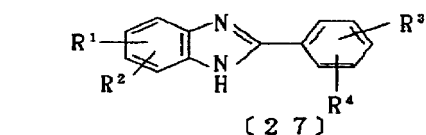
【0081】オルトフェニレンジアミン化合物〔24〕

(又はその塩)と、ベンズアルデヒド化合物〔25〕との反応は、通常適当な溶媒中で、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、THF、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼントルエンのような炭化水素類の中で行うことができる。反応温度は、一般には室温から反応混合物の還流が可能な温度(120℃程度)であり、反応は通常数分から24時間程度で終わらせることができる。

【0082】また上記反応は、硫酸等の酸触媒の存在下に行うこともできる。また上記反応は、必要に応じ、Dean-Stark脱水装置を用い、生成する水を除去しながら、

行うこともできる。

【0083】上記反応により、シッフ塩基化合物〔26〕が生成し、該化合物を環化反応に付すことができる。シッフ塩基化合物〔26〕の環化は、クロロホルム等の溶媒中で四酢酸鉛等の酸化剤で処理することにより行うことができる。反応温度は、一般には0℃から反応



【0086】(式中の各記号は前記と同義である)

【0087】本工程は、製法1のインドール化合物の合成工程3の項に記述した方法において、化合物〔6〕の代わりにベンゾイミダゾール化合物〔27〕を用いて行えばよい。

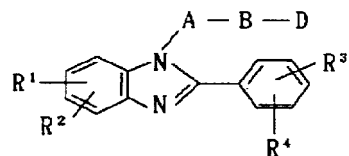
【0088】位置異性体〔28〕、〔29〕の混合物が得られる場合には、常法に従い、例えば、シリカゲルカ

混合物の還流が可能な温度(120℃程度)であり、反応時間は通常数分から48時間程度である。

【0084】工程2 2-フェニルベンゾイミダゾール骨格のN原子への置換基(-A-B-D)の導入

【0085】

【化18】

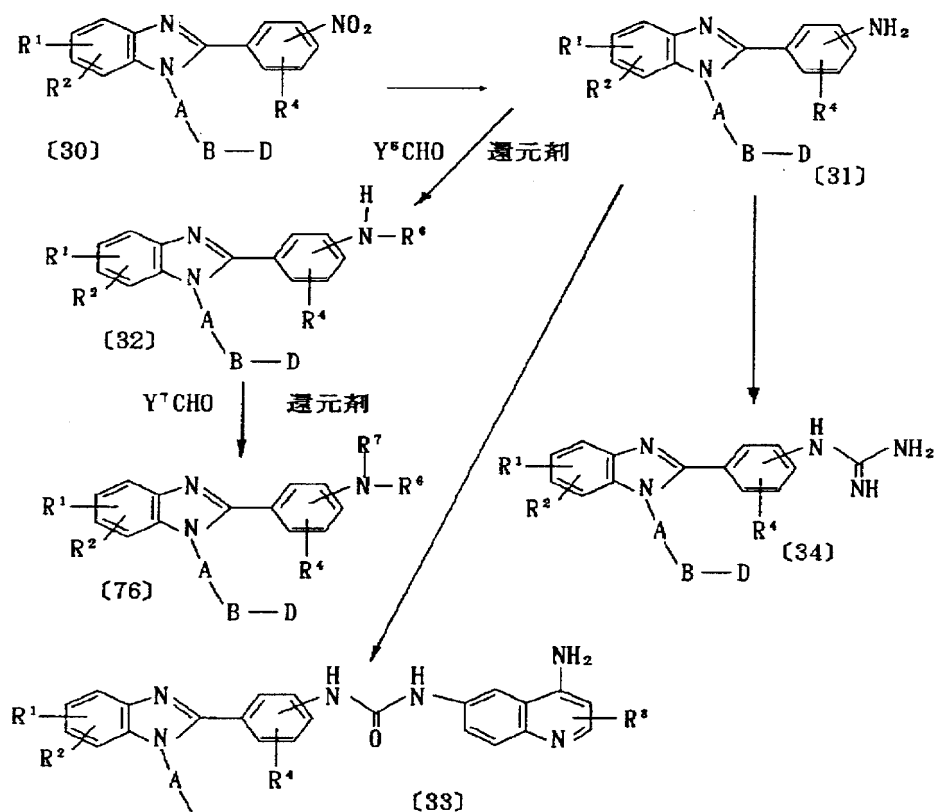


ラムクロマトグラフィー、HPLC等を用いてそれぞれ分離精製することができる。

【0089】工程3 R<sup>3</sup>が-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は前記と同義)またはグアニジル基の場合

【0090】

【化19】



【0091】(式中の各記号は前記と同義)

【0092】本工程においては、製法1のインドール化合物の合成工程4の項に記載した方法において、化合物[19]の代わりに化合物[30]を用いて行うことにより、R<sup>3</sup>が-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>の双方がH)である化合物[31]、R<sup>3</sup>が-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>の一方が置換されていてもよいアルキル基)である化合物[32]、R<sup>3</sup>が-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>の双方が置換されていてもよいアルキル基)である化合物[76]、R<sup>3</sup>が6-(4-アミノキノリル)ウレイドである化合物[33]およびR<sup>3</sup>がグアニジル基である化合物[34]を得ることができる。

【0093】なお、アルキル基等への各種置換基の導入は適当な工程段階において、常法に従って(例えばN-ブロモスクシンイミドのようなハロゲン化剤を用いてハロゲン化した後、各種置換基に変換する方法)行うことができる。

【0094】かくして合成される化合物[1]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフ

イー、再沈殿、再結晶等の手段によって任意の純度のものとして採取することができる。

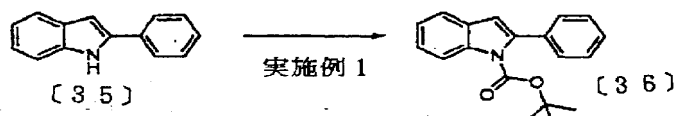
【0095】また、前記化合物[1]およびその薬理学的に許容される塩は、公知の方法により製造することができる。さらに、化合物[1]の各種異性体等も公知の方法によって製造することができる。

【0096】化合物[1]およびその薬理学的に許容される塩は、優れたIL-8拮抗作用を有する。それ故、例えば、リウマチ関節炎、虚血性灌流障害、ARDS、腎炎等の炎症性疾患の予防および/または治療剤として期待される。

【0097】本発明の非ペプチド型IL-8拮抗剤は、化合物[1]またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分とするものであり、治療または予防のための投与には、化合物[1]またはその薬理学的に許容される塩を活性成分とし、経口投与、非経口投与あるいは外用に適した、有機あるいは無機固体または液体賦形剤等の医薬として許容しうる担体との混合物として、該化合物を含む慣用的医薬製剤の形で用いる。医薬製剤は、錠

剤、顆粒、散剤、カプセル剤の固形状であってもよく、液体、懸濁液、シロップ、乳剤、レモナーデ剤の液状であってもよい。必要ならば、上記製剤に補助剤、安定化剤、湿潤剤、その他の常用添加剤、たとえば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等を配合してもよい。

【0098】化合物〔1〕またはその薬理学上許容される塩の用量は、患者の年齢、疾患または病状の種類、適用せんとする化合物〔1〕またはその薬理学上許容される塩の種類等によっても変動するが、一般には1日当たり0.01mg～500mgの範囲の量を、あるいはさらに多量を患者に投与すればよい。諸疾患の処置に当たって、化合物〔1〕またはその薬理学上許容される塩の平均1回量を0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mg等として用いればよい。



【0103】THF(30mL)に60%水素化ナトリウム 558mgと2-フェニルインドール〔35〕(2.24g)を順次加え、室温で1.5時間攪拌後、室温下で二炭酸ジ-tert-ブチル(3.28g)のTHF(5mL)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。その後、水(0.1L)を加え、エーテル(200mL)で抽出後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去後、粗生成物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：1)により精製した後に、1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルインドール〔36〕(3.4g, 収率100%)を得た。これをヘキサンから再結晶し淡黄色結晶の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルイン

【0099】

【発明の効果】本発明によれば、経口投与可能な、非ペプチド型の新規IL-8拮抗剤を提供することができる。また、本発明によれば、IL-8拮抗剤の有効成分として極めて好適に用いることのできる新規化合物を提供することができる。本発明の非ペプチド型IL-8拮抗剤は、例えば、リウマチ関節炎、虚血性灌流傷害、ARDS、腎炎等の炎症性疾患に対する新しいタイプの医薬品となることが期待される。

【0100】

【実施例】以下、本発明を詳細に説明するため実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0101】実施例1 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルインドール

実施例1の化合物の合成工程を以下に示す。

【0102】

【化20】

ドール〔36〕(2.46g, 収率72%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 75-76°C

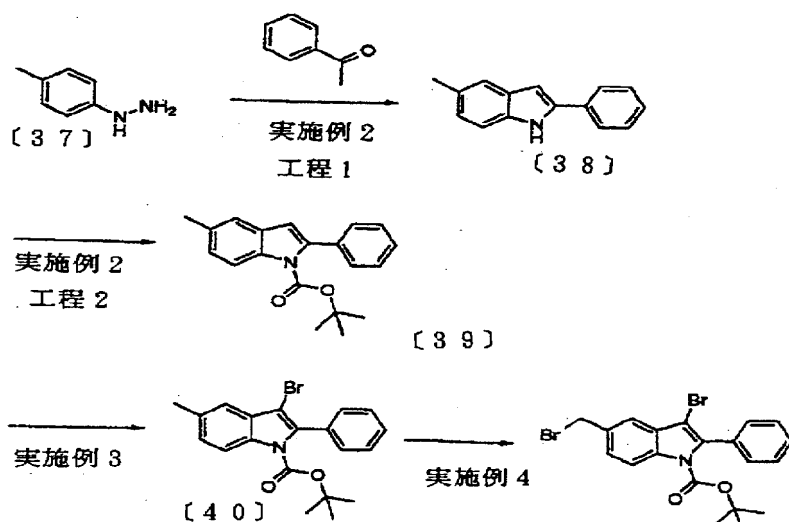
IR (KBr) : 3400, 2950, 1720, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30 (9H, s), 6.55 (1H, s), 7.16-7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=8.1Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2Hz) .

【0104】実施例2および、後述の実施例3～実施例4に示す化合物の合成工程を合わせて以下に示す。

【0105】

【化21】



【0106】実施例2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール工程1 5-メチル-2-フェニルインドールの合成  
p-トリルヒドラジン塩酸塩 (49.0 g) を、室温で2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、10分間撹拌したのち、水溶液をクロロホルムで抽出した。有機層の溶媒を減圧下留去して、無色溶液のp-トリルヒドラジン [37] (36.8 g, 収率98%) を得た。これをベンゼン (300 mL) に溶解しアセトフェノン (36.3 g) を加え、水を共沸留去しながら還流した。1.5 時間還流したのちベンゼンを減圧下留去し、残留物をエタノールから再結晶させることにより黄土色結晶のアセトフェノンp-トリルヒドラゾン (56.8 g, 収率84%) を得た。次いでアセトフェノンp-トリルヒドラゾン (55.5 g) の酢酸 (800 mL) 溶液に、塩化亜鉛 (101g) を加え2 時間還流した。反応液を氷水中に加え、析出した固体を濾取し、これをエーテル-ヘキサンから再結晶させることにより深緑色結晶の5-メチル-2-フェニルインドール [38] (15.0 g, 収率29%) を得た。以下にその物性を示す。  
mp. 205 °C (分解)

IR (KBr): 3380, 1594, 1441, 1308, 1292, 792, 755, 735 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 6.73 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.3, 1.2 Hz), 7.22-7.50 (5H, m), 7.64 (1H, brs).

【0107】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドールの合成

60% 水素化ナトリウム (3.60 g) のTHF (100 mL) 懸濁液に、上記工程1 で得られた5-メチル-2-フェニルイ

ドール [38] (15.0 g) のTHF (100 mL) 溶液を氷冷下に加え、徐々に室温まで昇温した。室温にて1 時間撹拌したのち、二炭酸ジ-tert-ブチル (15.1 g) のTHF (100 mL) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.893 g) を加えた。これを室温にて1.5 時間撹拌し、さらに1.5 時間還流した。反応溶液を氷水中に入れ、クロロホルムで抽出した。有機層の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:1) にて精製し、さらにヘキサンから再結晶させることにより白色粉末の1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール [39] (10.8 g, 収率48%) を得た。以下にその物性を示す。

mp 55-56 °C

IR (KBr): 1735, 1345, 1285, 1215, 1150, 1130 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 2.45 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 1.1 Hz), 7.22-7.51 (6H, m), 8.07 (1H, d, J=8.5 Hz).

【0108】実施例3 3-ブromo-1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール

実施例2の工程2で得られた1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール [39] (10.8 g) の四塩化炭素 (170 mL) 溶液に、N-ブromosuccinimide (13.0 g) を加え、室温にて37時間撹拌した。不溶の白色固体を濾去し濾液の溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:1) にて精製し、さらにエタノールから再結晶させることにより白色結晶の3-ブromo-1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール [40] (9.70 g, 収率71%) を得た。以下に

その物性を示す。

mp 101.0-102.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.16-7.60 (7H, m), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0109】実施例4 3-プロモ-5-プロモメチル-1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルインドール 3-プロモ-1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルインドール〔40〕(9.70g)の四塩化炭素(130mL)溶液に、N-プロモスクシンイミド(4.60g)、アゾビス-イソ-ブチロニトリル(0.213g)を加え、9時間還流した。不溶の白色固体を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)にて精製し、さらに塩化メチレン-エタノールから再結晶させることにより白色結晶の3-プロモ-5-プロモメチル-1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルインドール〔41〕(7.90g, 収率67%)を得た。以下にその物性を示す。

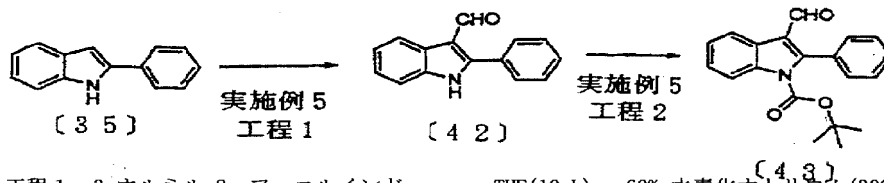
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18 (9H, s), 4.92 (2H, s), 7.35-7.82 (7H, m), 8.15 (1H, d, J=8.7Hz).

【0110】実施例5 1-tert-ブチルオキシカルボニル-3-ホルミル-2-フェニルインドール

実施例5の化合物の合成工程を以下に示す。

【0111】

【化22】



【0112】工程1 3-ホルミル-2-フェニルインドールの合成

ジメチルホルムアミド(5mL)にオキシ塩化リン(1.1mL)を5分かけて滴下し、室温で15分攪拌後、2-フェニルインドール〔35〕(2.0g)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液を滴下した。室温で2時間攪拌後、0.22規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、析出してきた灰色結晶の3-ホルミル-2-フェニルインドール〔42〕(1.80g, 収率79%)を濾取した。以下にその物性を示す。

mp 253-255°C

IR (KBr): 3400, 3050, 1620, 1570 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.16-7.37 (2H, m), 7.43-7.87 (6H, m), 8.11-8.30 (1H, m), 9.97 (1H, s), 12.40 (1H, brs).

【0113】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-3-ホルミル-2-フェニルインドールの合成

THF(10mL)、60%水素化ナトリウム(300mg)、工程1で合成した3-ホルミル-2-フェニルインドール〔42〕

(1.0g)と二炭酸ジ-tert-ブチル(986mg)のTHF(5mL)溶液を用いて、実施例1と同様に合成し、さらにヘキサンから再結晶して1-tert-ブチルオキシカルボニル-3-ホルミル-2-フェニルインドール〔43〕(430mg, 収率29%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 176-178 °C

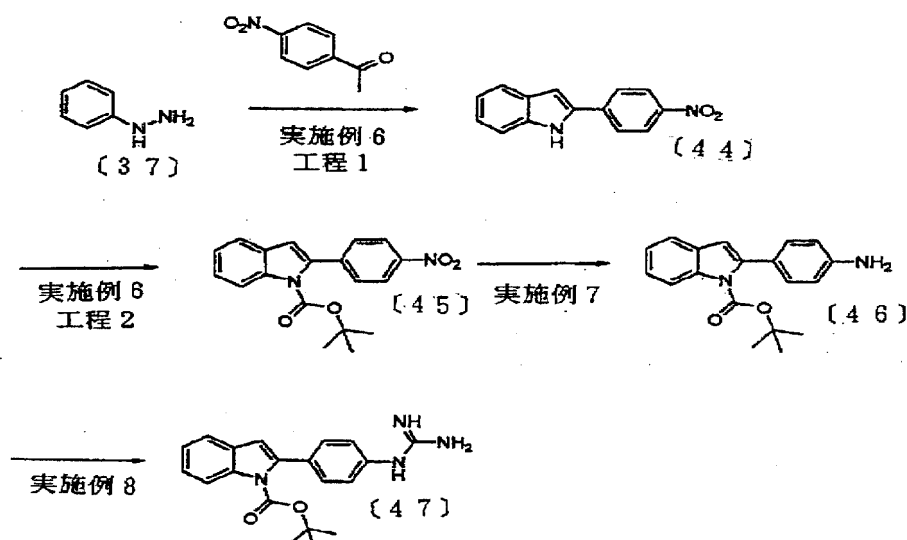
IR (KBr): 3400, 2800, 1730, 1660 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.22 (9H, s), 7.30-7.68 (7H, m), 8.08-8.20 (1H, m), 8.20-8.31 (1H, m), 9.61 (1H, s).

【0114】実施例6および、後述の実施例7および実施例8に示す化合物の合成工程を合わせて以下に示す。

【0115】

【化23】



【0116】実施例6 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール  
 工程1 2-(4-ニトロフェニル)インドールの合成  
 フェニルヒドラジン〔37〕(27.1 g)とp-ニトロアセトフェノン(41.5 g)を用いて、実施例2の工程1と同様に行ない、赤茶色粉末の2-(4-ニトロフェニル)インドール〔44〕(18.3 g, 収率31%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 248-251°C

IR (KBr): 1590, 1495, 1325  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.05 (1H, dt,  $J = 7.8$ , 0.6 Hz), 7.20 (1H, dt,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.12 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.32 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 11.85 (1H, br s).

【0117】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドールの合成  
 上記工程1で得られた2-(4-ニトロフェニル)インドール〔44〕(12.9 g)と二炭酸ジ-tert-ブチル(11.8 g)を用いて、実施例1と同様に行ない、黄色粉末の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール(3.83 g, 収率21%)〔45〕を得た。以下にその物性を示す。

mp 134-136°C

IR (KBr): 1730, 1505, 1340, 1310  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 6.69 (1H, s), 7.22-7.45 (2H, m), 7.60 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

【0118】実施例7 2-(4-アミノフェニル)-1-tert-

-ブチルオキシカルボニルインドール塩酸塩

実施例6の工程2で合成した1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-ニトロフェニル)インドール〔45〕(1.00g)のメタノール(100mL)溶液に、氷冷下、パラジウム炭素(10%) (157mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応混合物はセライト濾過を行い、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を行った。得られたものをエタノールに溶解させ塩酸-エタノール溶液を氷冷下で滴下し15分攪拌した。その後、溶媒留去し白色固体を得た後にエーテル-エタノールから再結晶し、白色結晶の2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブチルオキシカルボニルインドール〔46〕の塩酸塩(415 mg, 収率41%)を得た。以下にその物性を示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 6.70 (1H, s), 7.10-7.40 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.53-7.65 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz)

【0119】実施例8 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-グアニジノフェニル)インドール塩酸塩  
 実施例7で得られた2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブチルオキシカルボニルインドール〔46〕の塩酸塩(0.200 g)のメタノール(4 mL)溶液に、シアナミド(0.096 g)を加え、8時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製して、淡黄色アメ状の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-グアニジノフェニル)インドール〔47〕の塩酸塩

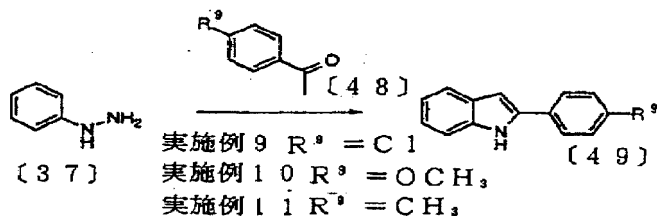


(0.177 g, 収率79%)を得た。以下にその物性を示す。  
 IR (KBr) : 3300, 1740, 1620, 1445, 1320, 1155  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 6.65 (1H, s),  
 7.29-7.40 (4H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 8.12 (1H,  
 d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ).

【0120】実施例9および、後述の実施例10および  
 実施例11に示す化合物の合成工程を合わせて以下に示す。

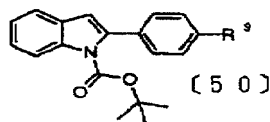
【0121】

【化24】



工程1

実施例9  $\text{R}^9 = \text{Cl}$   
 実施例10  $\text{R}^9 = \text{OCH}_3$   
 実施例11  $\text{R}^9 = \text{CH}_3$



【0122】実施例9 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-クロロフェニル)インドール

工程1 2-(4-クロロフェニル)インドールの合成  
 フェニルヒドラジン [37] (3.79mL)、p-クロロアセト  
 フェノン [48,  $\text{R}^9 = \text{Cl}$ ] (5.0mL)とベンゼン (40m  
 L)、酢酸 (100mL) と塩化亜鉛 (9.78g) を用いて、  
 実施例2の工程1と同様に合成し、白色結晶の2-(4-ク  
 ロロフェニル)インドール [49,  $\text{R}^9 = \text{Cl}$ ] (1.64g  
 、収率25%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 205-207 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 6.84-7.18 (3H, m), 7.40-7.4  
 4 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.88 (2H, d,  $J=6.7\text{H}$   
 z), 11.57 (1H, m, NH) .

【0123】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル  
 -2-(4-クロロフェニル)インドールの合成

上記工程1で合成した2-(4-クロロフェニル)インドール  
 [49,  $\text{R}^9 = \text{Cl}$ ] (573mg)のTHF (15mL)溶液に60  
 %水素化ナトリウム (110mg)を加えた。室温で30分攪拌  
 後、二炭酸ジ-tert-ブチル (605mg, 2.77mmol)のTHF (2  
 mL)溶液を滴下し、室温で30分攪拌後、4-ジメチルアミ  
 ノピリジン (31mg)を加えた。その後、室温で2.5時間攪  
 拌後、反応液を水 (50mL)に入れ、エーテル (100mL)で  
 抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留  
 去し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=50 : 1)を行った

後に、ヘキサンから再結晶させ、淡黄色結晶1-tert-ブ  
 チルオキシカルボニル-2-(4-クロロフェニル)インドール  
 [50,  $\text{R}^9 = \text{Cl}$ ] (706mg、収率85%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 86-87 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3400, 2990, 1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.30 (9H, s), 6.76 (1H, s),  
 7.17-7.41 (2H, m), 7.41-7.59 (4H, m), 7.59-7.70  
 (1H, m), 8.02-8.19 (1H, m).

【0124】実施例10 1-tert-ブチルオキシカルボ  
 ニル-2-(4-メトキシフェニル)インドール

工程1 2-(4-メトキシフェニル)インドールの合成  
 フェニルヒドラジン [37] (2.0mL) とp-メトキシアセ  
 トフェノン [48,  $\text{R}^9 = \text{OCH}_3$ ] (3.0g)との混合  
 物にエタノール (30mL)と濃硫酸 (1mL)を順次加え、加  
 熱還流で4時間、室温下で40時間、さらに加熱還流で24  
 時間攪拌した。その後、氷冷下にし、反応液から析出  
 してきた結晶をろ取した。得られた結晶に酢酸 (80mL)、  
 塩化亜鉛 (8.0g)を順次入れ、加熱還流で6時間攪拌  
 後、反応液を氷水に加え、析出してきた結晶をろ取し、  
 粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5 : 1)を行うことによ  
 り精製し、黄褐色固体の2-(4-メトキシフェニル)イ  
 ンドール [49,  $\text{R}^9 = \text{OCH}_3$ ] (250mg、収率5.6%)  
 を得た。以下にその物性を示す。

IR (KBr) : 3400, 1610, 1540, 1500  $\text{cm}^{-1}$

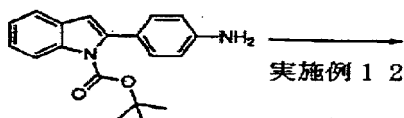
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 6.70-6.80 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.79 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.32-11.42 (1H, m).

【0125】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル) インドールの合成  
上記工程1で合成した2-(4-メトキシフェニル) インドール [49,  $\text{R}^9 = \text{OCH}_3$ ] (200mg)、THF (7mL)、60% 水酸化ナトリウム (120mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (648mg) の THF (4mL) 溶液と4-ジメチルアミノピリジン (55mg) を用いて、実施例9と同様に合成し、白色結晶の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル) インドール [50,  $\text{R}^9 = \text{OCH}_3$ ] (166mg、収率57%)を得た。以下にその物性を示す。

IR (KBr): 3400, 2990, 1740, 1725, 1650, 1560, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 3.80 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.01 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.17-7.42 (4H, m), 7.51-7.64 (1H, m), 8.01-8.12 (1H, m).

【0126】実施例11 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-メチルフェニル) インドールの合成  
工程1 2-(4-メチルフェニル) インドールの合成  
フェニルヒドラジン [37] (24.2 g) と4'-メチルアセトフェノン [48,  $\text{R}^9 = \text{CH}_3$ ] (30.0 g) から、実施例2の工程1と同様に行ない、黄緑色粉末の2-(4-メチルフェニル) インドール [49,  $\text{R}^9 = \text{CH}_3$ ] (1.12 g、収率2.4%)を得た。以下にその物性を示す。



【46】

【0130】実施例7で得られた2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブチルオキシカルボニルインドール [46] の塩酸塩 (200mg) をクロロホルム (2mL) 中に懸濁させ、0.5 規定水酸化ナトリウム (4mL) を加え、数分間撹拌した。有機層を留去して、遊離塩基の [46] を得た。トリホスゲン (64mg) の塩化メチレン (1mL) 溶液に、氷冷下で遊離塩基 [46] の塩化メチレン (5mL) 溶液を滴下後、トリエチルアミン (0.18mL) を加え、氷冷下で15分、室温下で15分撹拌した。この溶液を4,6-ジアミノ-2-メチルキノリン (113mg) の酢酸 (1mL) 溶液に氷冷下で滴下し、氷冷下で1時間撹拌した。その後、この溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) によって精製し、淡黄色固体 (204mg) を得た。これをクロロホルム (2mL) と

mp 204-209°C

IR (KBr): 3400, 1500, 1450, 1350, 1300, 820, 790, 750, 730, 510  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.12-7.91 (2H, m), 7.271 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 11.45 (1H, brs).

【0127】工程2 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-メチルフェニル) インドールの合成

上記工程1で得られた2-(4-メチルフェニル) インドール [49,  $\text{R}^9 = \text{CH}_3$ ] (0.500 g) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.526 g) を用いて、実施例1と同様に行ない、黄色粉末の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-(4-メチルフェニル) インドール [50,  $\text{R}^9 = \text{CH}_3$ ] (0.495 g、収率67%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 69.0-70.0°C

IR (KBr): 1725, 1450, 1365, 1320, 1220, 1155, 1135  $\text{cm}^{-1}$

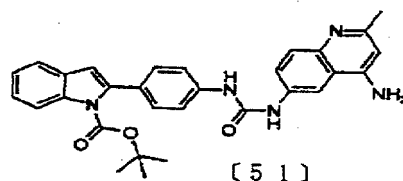
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.39 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

【0128】実施例12 2-[4-[N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)ウレイド]フェニル]-1-tert-ブチルオキシカルボニルインドール

実施例12の化合物の合成工程を以下に示す。

【0129】

【425】



【51】

0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) との混合溶媒中に加え、1時間撹拌した後、クロロホルム層を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) により精製し、メタノールから再結晶させて黄色結晶を得た。この黄色結晶を水 (2mL) とヘキササン (2mL) との混合溶媒に入れ、5時間撹拌した後、濾取し、黄色結晶の2-[4-[N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)ウレイド]フェニル]-1-tert-ブチルオキシカルボニルインドール [51] (90mg、収率27%)を得た。以下にその物性を示す。

IR (KBr): 3350, 1720, 1560  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.00 (2H, brs), 7.16-7.84 (9H, m), 7.97-8.22 (2H, m), 9.04 (1H, brs),

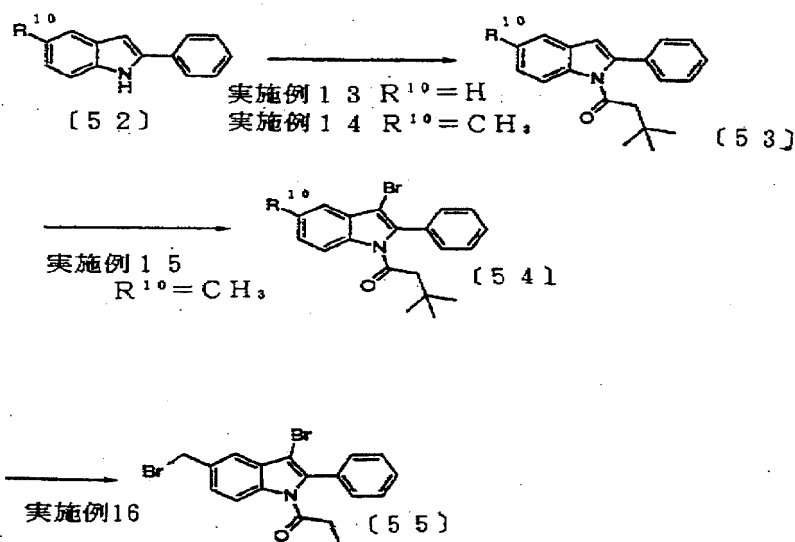
brs), 9.22 (1H, brs) .

【0131】実施例13および、後述の実施例14～実施例16に示す化合物の合成工程を合わせて以下に示

す。

【0132】

【化26】



【0133】実施例13 1-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール  
ジメチルホルムアミド(10mL)に60% 水素化ナトリウム(400mg)と2-フェニルインドール [52,  $R^{10}=H$ ] (1.51g)を順次加え、室温で30分攪拌後、室温下でtert-ブチルアセチルクロライド(1.4mL)を滴下し、室温で30分攪拌した。その後、反応液を飽和重曹水(120mL)に加え、エーテル(200mL)で抽出後、水洗(100mL)し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去後、粗生成物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：1)により精製し、1-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール [53,  $R^{10}=H$ ] (2.07g, 収率85%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 122-123°C

IR (KBr) : 3400, 2950, 1720, 1600, 1555 $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.69 (9H, s), 2.24 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.19-7.40 (2H, m), 7.40-7.58 (5H, m), 7.58-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.0$ Hz) .

【0134】実施例14 1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール

実施例2の工程1で得られた5-メチル-2-フェニルインドール [52,  $R^{10}=CH_3$ ] (2g)と3,3-ジメチルブチリルクロライド (1.429g)を用いて、実施例2の工程2と同様に行ない、白色粉末の1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール [53,  $R^{10}=CH_3$ ] (1.441g, 収率49%)を得た。以下にその物性を示す。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.67 (9H, s), 2.22 (2H, s), 2.40 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.28-7.65 (5H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.5$  Hz) .

【0135】実施例15 3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール

実施例14で得られた1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール [53,  $R^{10}=CH_3$ ] (1.100g)とN-ブロモスクシンイミド (0.705g)を用いて、実施例3と同様に行ない、白色粉末の3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール (0.796g, 収率57%) [54,  $R^{10}=CH_3$ ]を得た。以下にその物性を示す。

mp 86.0-87.0°C

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.72 (9H, s), 2.09 (2H, s), 2.46 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.47-7.70 (5H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8.5$  Hz) .

【0136】実施例16 3-プロモ-5-プロモメチル-1-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール

実施例15で得られた3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチリル)-5-メチル-2-フェニルインドール [54,  $R^{10}=CH_3$ ] (0.50g)、四塩化炭素 (10mL)、N-ブロモス

クシンイミド (0.278g)、アゾビスイソブチロニトリル (0.011g) を用いて、実施例 4 と同様にして白色結晶の 3-ブロモ-5-ブロモメチル-1-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール [55] (0.504g, 収率84%) を得た。以下にその物性を示す。

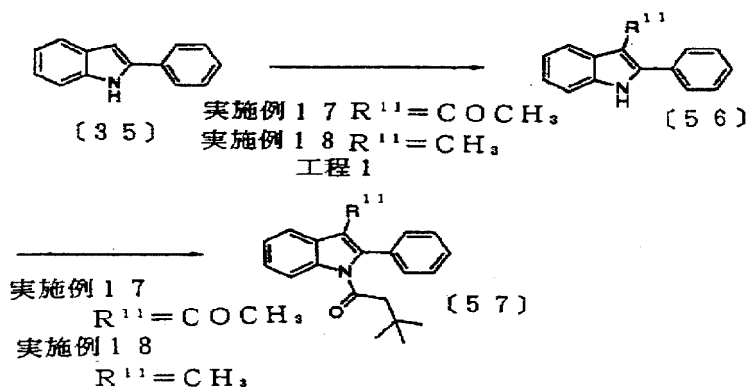
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.73 (9H, s), 2.11 (2H,

s), 4.92 (2H, s), 7.48-7.85 (7H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz).

【0137】実施例 17 および後述の実施例 18 の化合物の合成工程を合わせて以下に示す。

【0138】

【化27】



【0139】実施例 17 3-アセチル-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール

工程 1 3-アセチル-2-フェニルインドールの合成  
2-フェニルインドール [35] (1.8g) にベンゼン (10 mL) を加えた後に 80℃ に加熱し溶解後、40℃ に戻した。この溶液にメチルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (9.2 mL, 濃度 1.02 mol/L) を滴下し、加熱還流で 2 時間撹拌した。その後室温に戻し、アセチルクロライド (0.7 mL) を滴下し加熱還流で 14 時間撹拌した。室温に戻した後に、塩酸で反応溶液を中性にしエーテル (200 mL) 抽出を行い、有機層を水洗 (200 mL) した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) により精製し、黄色固体の 3-アセチル-2-フェニルインドール [56、 $R^{11} = \text{COCH}_3$ ] (158 mg, 収率 7.2%) を得た。以下にその物性を示す。

IR (KBr): 3400, 3150, 1610, 1575 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.07 (3H, s), 7.11-7.30 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.51-7.70 (5H, m), 8.11-8.25 (1H, m), 12.07 (1H, brs)

【0140】工程 2 3-アセチル-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドールの合成

上記工程 1 で合成した 3-アセチル-2-フェニルインドール [56、 $R^{11} = \text{COCH}_3$ ] (140 mg)、ジメチルホルムアミド (1 mL)、60% 水素化ナトリウム (49 mg) と tert-ブチルアセチルクロライド (0.15 mL) を用いて、実施例 13 と同様に合成し、3-アセチル-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール [57、 $R^{11} = \text{COC}$

$\text{H}_3$ ] (107 mg, 収率 53%) を得た。さらに、これをヘキサンから結晶化し、白色結晶 (70 mg) を得た。以下にその物性を示す。

mp 109-111℃

IR (KBr): 3400, 3050, 2950, 1720, 1650, 1600, 1540 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.07 (2H, s), 7.32-7.49 (2H, m), 7.51-7.62 (5H, m), 7.90-8.03 (1H, m), 8.15-8.29 (1H, m).

【0141】実施例 18

工程 1 3-メチル-2-フェニルインドールの合成  
ベンゼン (60 mL)、2-フェニルインドール [35] (3.0 g)、メチルマグネシウムブロマイド THF 溶液 (18 mL, 濃度 0.9 mol/L) とヨウ化メチル (7.0 mL) を用いて、実施例 17 の工程 1 と同様に合成し、黄色固体の 3-メチル-2-フェニルインドール [56、 $R^{11} = \text{CH}_3$ ] (1.67 g, 収率 52%) を得た。得られた黄色固体のうち 1.09 g をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して灰色結晶 3-メチル-2-フェニルインドール [56、 $R^{11} = \text{CH}_3$ ] (590 mg) を得た。以下にその物性を示す。

mp 77-80℃

IR (KBr): 3400, 1635, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 6.90-7.18 (2H, m), 7.20-7.82 (7H, m), 11.14 (1H, brs)

【0142】工程 2 1-(3,3-ジメチルブチリル)-3-メチル-2-フェニルインドールの合成

上記工程 1 で合成した 3-メチル-2-フェニルインドール

[56,  $R^{11} = CH_3$ ] (581mg), ジメチルホルムアミド (3mL), 60%水素化ナトリウム (100mg) とtert-ブチルアセチルクロライド (0.35mL) を用いて、実施例13と同様に合成し黄褐色液体1-(3,3-ジメチルブチル)-3-メチル-2-フェニルインドール [57,  $R^{11} = CH_3$ ] (340mg, 収率40%) を得た。さらにヘキサン中で冷却させることにより結晶化させて、淡黄色結晶を得た。以下にその物性を示す。

mp 85-87°C

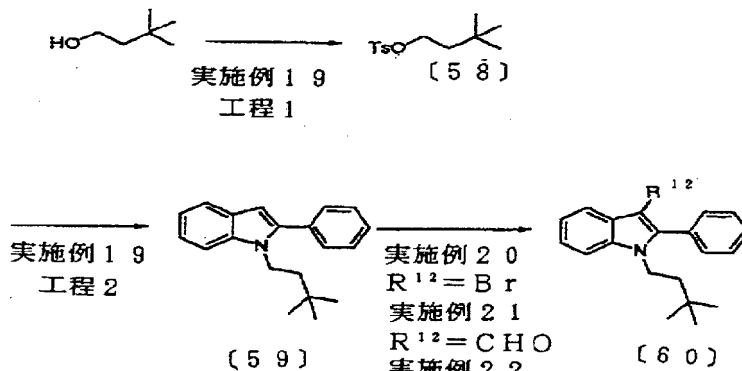
IR (KBr) : 2920, 1695  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.71 (9H, s), 2.08 (2H, s), 2.17 (3H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.41-7.68 (6H, m), 8.08-8.18 (1H, m).

【0143】実施例19および、後述の実施例20～実施例22の化合物の合成工程をまとめて以下に示す。

【0144】

【化28】



【0145】実施例19 1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール

工程1 p-トルエンスルホン酸3,3-ジメチルブチルの合成

3,3-ジメチルブタノール (2 g) のTHF (50 mL) 溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム (1.72 N, in hexane, 12.5mL) を加え、-78°Cにて20分間攪拌した。p-トルエンスルホン酸クロリド (3.73g) のTHF (30 mL) 溶液を加え、-78°Cにて20分間攪拌した後、徐々に0°Cに戻した。0°Cにて1時間攪拌したのち、反応液に食塩水 (100mL) を加え、ヘキサンにて抽出した。有機層の溶媒を減圧下留去して、無色透明油状のp-トルエンスルホン酸3,3-ジメチルブチル [58, 式中Tsはp-トルエンスルホン基を示す] (4.96g, 収率99%) を得た。以下にその物性を示す。

IR (neat) : 2950, 1600, 1470, 1360, 1170  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.82 (9H, s), 1.50 (2H, t,  $J = 7.20$  Hz), 2.43 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

【0146】工程2 1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドールの合成

2-フェニルインドール (2.2 g) と上記工程1で合成したp-トルエンスルホン酸3,3-ジメチルブチル [58] (2.92g) を用いて、実施例1と同様の方法により、1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール [59]

$R^{12} = CH_3$  を得た。以下にその物性を示す。

mp 86.5-89.5°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.83 (9H, s), 1.39-1.55 (2H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.06 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.41-7.68 (7H, m).

【0147】実施例20 3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール

実施例19の工程2で合成した1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール [59] (0.700 g) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (NBS, 0.494 g) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、浮遊している粉末を濾去し濾液の溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、さらにヘキサンから再結晶して白色粉末の3-プロモ-1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール [60,  $R^{12} = Br$ ] (0.26g, 収率29%) を得た。以下にその物性を示す。

mp 89.0-90.5°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.83 (9H, s), 1.42-1.59 (2H, m), 4.01-4.11 (2H, m), 7.15-7.40 (3H, m), 7.42-7.55 (5H, m), 7.57-7.65 (1H, m).

【0148】実施例21 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-ホルミル-2-フェニルインドール

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF, 5 mL) に氷冷下オキシ塩化リン (0.774 g) を加え、さらに実施例19の工程2

で合成した1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール〔59〕(0.700 g)のDMF(5 mL)溶液を加えた。この溶液を氷冷下5分間攪拌した後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液(40 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。分取した有機層の溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、さらにヘキサンから再結晶して白色粉末の1-(3,3-ジメチルブチル)-3-ホルミル-2-フェニルインドール〔60、 $R^{12}=CHO$ 〕(0.541 g, 収率70%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 115.0-118.5°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.86 (9H, s), 1.55-1.69 (2H, m), 3.99-4.11 (2H, m), 7.28-7.60 (8H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 9.67 (1H, s)。

【0149】実施例22 3-アセチル-1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール

N,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)、オキシ塩化リン(0.061 g)と実施例19の工程2で合成した1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール〔59〕(0.100 g)を用いて、実施例5の工程1と同様に合成し、白色粉末の3-アセチル-1-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルインドール〔60、 $R^{12}=COCH_3$ 〕(0.028 g, 24%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 121.0-122.5°C

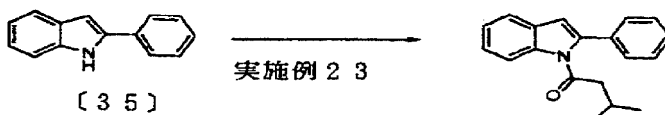
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.81 (9H, s), 1.49-1.62 (2H, m), 1.95 (3H, s), 3.80-3.93 (2H, m), 7.27-7.60 (8H, m), 8.43-8.58 (1H, s)。

【0150】実施例23 1-イソバレルル-2-フェニルインドール

実施例23の化合物の合成工程を以下に示す。

【0151】

【化29】



【0152】ジメチルホルムアミド(10mL)に、60%水素化ナトリウム(240mg)と2-フェニルインドール〔35〕(1.30g)を順次入れ、室温下で30分攪拌後、室温下でイソバレルクロライド(0.35mL)を加え、1.5時間攪拌した。その後、反応液を飽和重曹水(50mL)に加え、エーテル(100mL)で抽出後、水洗(50mL)した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=200：1)にて精製した後に、再結晶(ヘキサン)させることにより淡緑色結晶として1-イソバレルル-2-フェニルインドール〔61〕(462mg,

収率58%)を得た。以下にその物性を示す。

mp 37-38°C

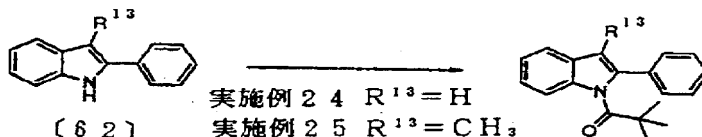
IR (KBr): 3400, 3060, 2960, 1690  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0.64 (6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.79-2.04 (1H, m), 2.23 (2H, d,  $J=6.9Hz$ ), 6.81 (1H, s), 7.20-7.39 (2H, m), 7.39-7.59 (5H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 8.04-8.20 (1H, m)。

【0153】実施例24および後述の実施例25の化合物の合成工程を合わせて以下に示す。

【0154】

【化30】



【0155】実施例24 2-フェニル-1-ピバロイルインドール

60%水素化ナトリウム(400mg)とTHF(15mL)との懸濁溶液に2-フェニルインドール〔62、 $R^{13}=H$ 〕、〔35〕と同じ〕(1.53g)を加え、室温で30分攪拌後、ピバロイルクロライド(1.25mL)をゆっくりと滴下した。室温で45分攪拌後、反応混合物を飽和重曹水(100mL)に注ぎ、エーテル(150mL)抽出を行い、有機層は水洗(100mL)、乾燥(硫酸マグネシウム)後、溶媒

を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：1)により精製し、黄色液体の2-フェニル-1-ピバロイルインドール〔63、 $R^{13}=H$ 〕(2.08g、収率97%)を得た。以下にその物性を示す。

IR (KBr): 3040, 2950, 2850, 1710, 1600, 1580, 1530  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (9H, s), 6.86 (1H, s), 7.10-7.58 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。

【0156】実施例25 3-メチル-2-フェニル-1-ピバロイルインドール

60%水素化ナトリウム (58mg)、THF (5mL)、3-メチル-2-フェニルインドール [62、 $R^{13}=CH_3$ ] (300mg) とピバロイルクロライド (0.18mL) を用いて、実施例17工程2と同様に合成し、3-メチル-2-フェニル-1-ピバロイルインドール [63、 $R^{13}=CH_3$ ] (72mg、収率17%) を得た。これをヘキサンから再結晶させ、淡黄色結晶3-メチル-2-フェニル-1-ピバロイルインドール [63、 $R^{13}=CH_3$ ] (10mg) を得

た。以下にその物性を示す。

mp 75-77°C

IR (KBr) : 1700, 1600  $cm^{-1}$

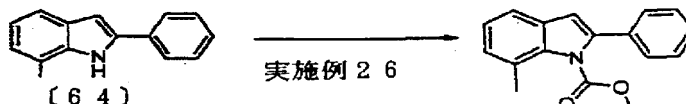
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.86 (9H, s), 2.30 (3H, s), 7.14-7.35 (3H, m), 7.38-7.70 (6H, m).

【0157】実施例26 1-tert-ブチルオキシカルボニル-7-メチル-2-フェニルインドール

実施例26の化合物の合成工程を以下に示す。

【0158】

【化31】



【0159】7-メチル-2-フェニルインドール [64] (0.200g, 0.965mmol) のTHF (5mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.211g, 0.965mmol) のTHF (5mL) 溶液とN,N-ジメチルアミノピリジン (0.059g, 0.482mmol) とを加え、室温にて15時間攪拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル (0.211g, 0.965mmol) とN,N-ジメチルアミノピリジン (0.059g, 0.482mmol) を追加し、室温にて5時間攪拌した。反応終了後、反応液の溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) にて精製することにより白色粉末の1-tert-ブチルオキシカルボニル-7-メチル-2-フェニルインドール

[65] (0.094g, 収率32%) を得た。

mp 88.5-89.5°C

IR (KBr) : 2950, 1730, 1225, 1145, 1120  $cm^{-1}$

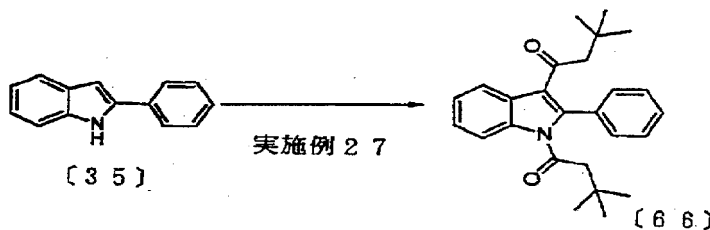
$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.24 (9H, s), 2.54 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.15 (1H, t, J=7.3Hz), 7.55-7.30 (5H, m).

【0160】実施例27 1,3-ビス-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール

実施例27の化合物の合成工程を以下に示す。

【0161】

【化32】



【0162】2-フェニルインドール [35] (3.00g) のベンゼン (120mL) 溶液に、メチルマグネシウムブロマイドのTHF 溶液 (34mL、濃度0.9mol/L) を滴下し、2時間還流させた。次いで、反応液を室温にもどし、3,3-ジメチルブチリルクロライド (4.3mL) を滴下し、16時間還流させた。反応混合物は室温に冷却し、塩酸で中和し、酢酸エチル (400mL) で抽出後、飽和食塩水 (120mL×2) で洗浄した。得られた有機層は乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) によって精製し、黄色固体の1,3-ビス-(3,3-ジメチルブチリル)-2-フェニルインドール [66] (153mg、収率7.2%) を得た。以下にその物性を示

す。

IR (KBr) : 3400, 3010, 2920, 1720, 1645, 1600, 1570, 1540  $cm^{-1}$

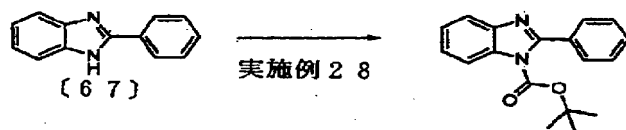
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.60-0.87 (18H, m), 2.09 (4H, s), 7.30-7.49 (2H, m), 7.53-7.70 (5H, m), 7.92-8.10 (2H, m).

【0163】実施例28 1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール

実施例28の化合物の合成工程を以下に示す。

【0164】

【化33】

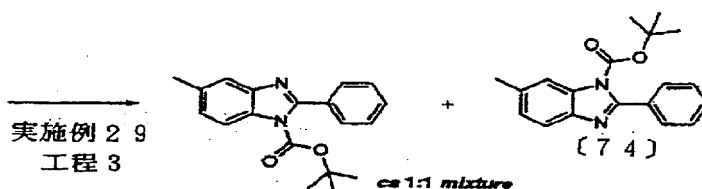
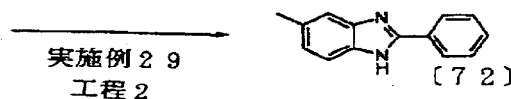
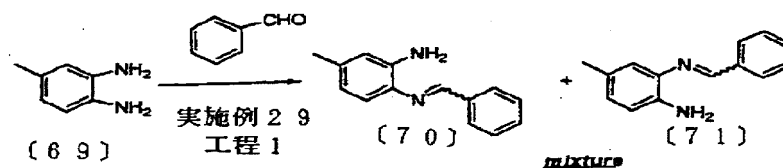


【0165】2-フェニルベンズイミダゾール〔67〕  
(1 g)、60%水素化ナトリウム (0.21 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.12 g) を用いて、実施例1と同様に行ない、茶色粘性油状の1-tert-ブチルオキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール〔68〕 (1.35 g, 89%) を得た。以下にその物性を示す。  
IR (KBr) : 1737, 775, 765, 748, 695  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (9H, s), 7.32-7.42 (2H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.74-7.

84 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m).

【0166】実施例29 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール及び1-tert-ブチルオキシカルボニル-6-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾールの合成工程を以下に示す。

【0167】  
【化34】



【0168】工程1 2-アミノ-4-メチル-N-ベンジリデンアニリン及び2-アミノ-5-メチル-N-ベンジリデンアニリンの合成  
ベンズアルデヒド (6.367 g, 60 mmol) のエタノール (120 mL) 溶液にトリレン-3,4-ジアミン〔69〕 (7.330 g, 60 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去することにより、赤褐色油状物の2-アミノ-4-メチル-N-ベンジリデンアニリン〔70〕と2-アミノ-5-メチル-N-ベンジリデンアニリン〔71〕とを異性体の混合物として得た (13.424 g)。以下にその物性を示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.46 (1H, s), 7.78-7.95 (2H, m), 7.2-7.6 (3H, m), 2.24 (3H, s)。

【0169】工程2 5(6)-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾールの合成  
上記工程1で調製した2-アミノ-4-メチル-N-ベンジリデンアニリン〔70〕と2-アミノ-5-メチル-N-ベンジリデンアニリン〔71〕との混合物 (13.424g) のクロロホルム (180 mL) 溶液に氷冷下四酢酸鉛 (26.603 g, 60 mmol) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液に10%炭酸カリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層の溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)、さらに再結晶 (メタノール : エーテル : ヘキサン) にて精製して、淡黄色粉末の5(6)-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール〔72〕 (6.



615 g, 化合物〔69〕からの通算収率 53 % ) を得た。

以下にその物性を示す。

mp. 230 °C ( 分解 )

IR (KBr) : 1450, 1400, 1308, 700cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 2.47 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=8.2, 1.0 Hz), 7.09 (1H, brs), 7.39 (1H, td, brs), 7.35-7.62 (4H, m), 8.00-8.19 (2H, m).

【0170】工程3 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール及び 1-tert-ブチルオキシカルボニル-6-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾールの合成

60 %水素化ナトリウム (1.267 g, 31.691 mmol) のDMF (80 mL) 懸濁液に、上記工程2で調製した5(6)-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール〔72〕 (6.0g, 28.810mmol) を加え、30分間攪拌した。これに二炭酸ジ-tert-ブチル (6.917g, 31.691 mmol) のDMF (20 mL) 溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に入れ、クロロホルムで抽出した。有機層は溶媒を留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製して、1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール〔73〕及び 1-tert-ブチルオキシカルボニル-6-メチル-2-フェニルベンゾ[d]イミダゾール〔74〕との混合物 (ca. 1:1 mixture, 8.724 g, 収率98 %) を得た。以下にこの混合物のIRおよびNMRを示す。

IR (KBr) : 2920, 1730, 1475, 1340, 1220, 1140, 1055, 845, 810, 775, 695 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38, 1.40 (total 9H, each s), 2.49, 2.53 (total 3H, each s), 7.36-7.25 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.55-7.65 (2.5H, m), 7.66 (0.5H, d, J=8.5 Hz), 7.88 (0.5H, s), 7.90 (0.5H, d, J=8.4 Hz).

【0171】実験例1 IL-8拮抗活性の測定  
ヒト好中球と [<sup>125</sup>I] IL-8を用いた結合実験により、本発明の化合物のIL-8受容体に対する親和性を以下の方法によって検討した。ヒト末梢血より単離した好中球を、0.1 %ウシ血清アルブミンを含むPBS<sup>+</sup>溶液で4 × 10<sup>6</sup> cells/mLに懸濁した。この好中

製剤例1 錠剤

- 1) 化合物〔1〕 (またはその塩)
- 2) 直打用微粒No. 209 (富士化学社製)  
メタケイ酸アルミン酸ナトリウム  
トモロコシ澱粉  
乳糖
- 3) 結晶セルロース
- 4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム
- 5) ステアリン酸マグネシウム

【0175】1)、3) および4) はいずれも予め100メッシュの篩に通した。1)、3)、4) および

球懸濁液 100 μLに、[<sup>125</sup>I] IL-8 (終濃度: 0.25 nM) と、下記表1に示した各実施例で得られた化合物のDMSO溶液 5 μL (終濃度: 30 μM) とを混合し、4 °Cにて1時間反応させた後、0.1 %ウシ血清アルブミンを含むPBS<sup>+</sup>溶液を750 μL加えた。この溶液を遠心分離して得られた沈殿の放射活性を測定することにより、好中球に結合した[<sup>125</sup>I] IL-8の量を測定した。なお、好中球に対する[<sup>125</sup>I] IL-8の非特異的結合量 (好中球のIL-8の受容体以外に結合した[<sup>125</sup>I] IL-8の量) は、上記操作にて本発明の化合物のかわりに1 μM IL-8 10 μLを好中球懸濁液に加えることにより求めた。好中球に対する[<sup>125</sup>I] IL-8の特異的結合量は、全結合量から非特異的結合量を差し引いて求めた。表1に、本発明の各化合物の30 μM用量での好中球とIL-8の特異的結合に対する阻害率を示した。

【0172】

【表1】

実施例の化合物	阻害率 (% , 30 μM)
1	63.4
3	86.7
6	39.6
8	28.5
9	65.6
13	80.0
17	78.4
19	58.4

【0173】また、Feverich [J. Exp. Med., 167, p1547-1559 (1988)] の方法に従い、各化合物のヒト好中球エラスターゼ遊離抑制作用について検討した結果、例えば実施例3の化合物等は3 nM IL-8による好中球エラスターゼ遊離作用を阻害した。従って、本発明の化合物がIL-8受容体拮抗薬であることが確認された。

【0174】

- 10.0 mg
- 46.6 mg
- 20 wt %
- 30 wt %
- 50 wt %
- 24.0 mg
- 4.0 mg
- 0.4 mg

2) をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重合割合で混合機を用いて混合する。全質均等にし

た混合末に 5) を添加して短時間 (30 秒間) 混合し、混合末を打錠 (杵: 6. 3 mm φ、6. 0 mm R) して 1 錠 8. 5 mg の錠剤とした。

【0176】この錠剤は必要に応じて通常用いられる胃

#### 製剤例 2 カプセル剤

- 1) 化合物 [1] (またはその塩)
- 2) 乳糖
- 3) ステアリン酸マグネシウム

上記成分をそれぞれ秤量した後均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填した。

#### 製剤例 3 注射剤

- 1) 化合物 [1] (またはその塩)
- 2) 蔗糖
- 3) 生理食塩水

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再度除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注

溶性フィルムコーティング剤 (たとえばポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート) や食用着色剤でコーティングしてもよい。

【0177】

50 g  
935 g  
15 g

【0178】

5 mg  
100 mg  
10 mL

し、窒素ガスを充填した後、密封して静脈内注射剤とした。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A B E		A 6 1 K 31/415	A B E
31/47	A B G		31/47	A B G
C 0 7 D 209/10			C 0 7 D 209/10	
209/12			209/12	
209/14			209/14	
235/18			235/18	
401/12	2 0 9		401/12	2 0 9
	2 3 5			2 3 5
(72) 発明者 竹内 昌弘			(72) 発明者 村上 和樹	
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株			大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
(72) 発明者 後藤 智一			(72) 発明者 上野 明美	
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株			大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
			(72) 発明者 近藤 隆雄	
			大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株	
			式会社ミドリ十字中央研究所内	